



# **"Síntesis de heterociclos conteniendo nitrógeno y oxígeno a través de catálisis por Oro."**

Tesis para optar al título de  
**Doctora en Ciencias Químicas**

**Noelia S. Medran**

Director: Dr. Sebastián A. Testero

**2017**



# **“Síntesis de heterociclos conteniendo nitrógeno y oxígeno a través de catálisis por Oro.”**

Noelia S. Medran

Licenciada en Química Industrial, Universidad  
Católica Argentina

Esta tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de Doctor en Química, de la Universidad Nacional de Rosario y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta u otra Universidad. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el Instituto de Química Rosario, unidad de Química Orgánica, ubicado en la Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas, durante el período comprendido entre el 2012 y 2016, bajo la dirección del Dr. Sebastián A. Testero

Noelia S. Medran

DNI: 32.469.570





*En memoria de Ivan Libutti, por su gran amor, por haber  
sido mi esposo, compañero y amigo; por haberme dado  
tantos años de felicidad. Hoy sos mi angel que desde el  
cielo guía mi camino.*





*A mis padres Manuel Medrán y Liliana Cima, por su  
esfuerzo, dedicación, sus consejos y su apoyo  
incondicional, por haber confiado en mí, por estar  
presente en cada momento de mi vida y hacer que toda  
adversidad sea más sencilla con su compañía.*



*Agradezco al Dr. Sebastián A. Testero por haber dirigido esta tesis con dedicación y esfuerzo. Sus conocimientos, su manera de trabajar, su persistencia, su paciencia y motivación han sido fundamentales para el desarrollo de esta tesis. Él ha inculcado en mí un sentido de seriedad, responsabilidad y rigor académico sin los cuales no podría tener una formación completa.*

*A su manera, ha sido capaz de ganarse mi respeto y admiración, así como sentirme en deuda con él por todo lo recibido durante el periodo de tiempo que ha durado esta tesis doctoral.*



*Agradezco profundamente al Dr. Ernesto Mata por abrirme las puertas del instituto y brindarme la posibilidad de realizar este doctorado. Además quiero agradecer su apoyo incondicional, su generosidad, su respeto, inculcando en cada uno de nosotros excelentes valores como personas y como profesional, pero por sobre todas las cosas gracias por ser la excelente persona que es.*





*El desarrollo de esta tesis no lo puedo catalogar como algo fácil, pero lo que sí puedo hacer, es afirmar que durante todo este tiempo pude disfrutar de cada momento, de cada investigación, proceso, y proyectos que se realizaron dentro de esta. Sinceramente disfruté mucho el periodo que duró mi tesis doctoral, y no fue porque simplemente me dispuse a que así fuera, fue porque mis amigos y familiares siempre estuvieron ahí, fue porque la vida misma me demostró que de las cosas y actos que yo realice, serán los mismos que harán conmigo.*

*Siembra una buena y sincera amistad, y muy probablemente el tiempo te permitirá disfrutar de una agradable cosecha.*

### **Agradezco...**

- A la **Dra. Agustina La Venia**, por su amistad, su ayuda desinteresada, por ser mi guía y mi ejemplo a seguir. Gracias por acompañarme, aconsejarme sabiamente y por brindarme tus conocimientos con gran generosidad.
- Al **Dr. Viktor Krchnak** de la Universidad de Palacky, Olomouc, República Checa, por recibirme y guiarme durante las estadías realizadas.
- Al Dr. **Shahriar Mobashery** y **Elena Lastochkin** de la Universidad de Notre Dame EEUU, por las pruebas biológicas realizadas.
- Al **Lic. Matias Villalba** por su aporte realizado a este trabajo.
- A las **Dras Carina Delpiccolo** y **Carla Traficante** por su amistad, por estar junto a mí en momentos difíciles y ser un apoyo incondicional.
- A mis compañeros de laboratorio **Denis, Maite, Cristian, Patricia, Luciana, Bibi** y **Nabu**, por los momentos compartidos y por hacer que cada día en el laboratorio sea muy especial.
- A **Pablo, Sergio** y **Fernanda** por la realización de los espectros de RMN.

- A mis amigas **Maira y Lucia**, por la buena onda y los lindos momentos compartidos.
- A todos los integrantes del IQUIR, por su ayuda en reiteradas oportunidades y por hacer del lugar del trabajo un ambiente agradable.
- A mis hermanos **Esteban y Alejandro**, por estar presente en cada momento de mi vida, por enseñarme que al final de todo lo único que importa es la familia, porque sé que pase lo que pase siempre estaremos unidos.
- A mis sobrinos **Sami y Uli**, porque gracias a su alegría, simpatía y a su amor me dieron las fuerzas necesarias para continuar con este trabajo de tesis, ellos son mi motor, gracias por hacerme feliz día a día.
- A mi hermana del alma **Carolina Tassi** quien me enseñó que el verdadero amigo es aquel que te levanta cuando los demás ni siquiera saben que te has caído... Es ese que sigue a tu lado aunque no tengas nada que darle o cuando los otros se han ido...Le doy gracias a la vida por tenerte, por pelear cada adversidad juntas, por las alegrías vividas y porque sé que siempre vamos a estar unidas. Te agradezco hermana de la vida porque sin tu ayuda, sin tu alegría constante no hubiese tenido las fuerzas para haber terminado esta tesis.
- A toda la **familia Tassi** (Huevo, Lili, Victor, Vale, Seba, Diego, Sil, Maite, Agus, Guada) por estar siempre a mi lado, y ser mi segunda familia.
- A todos mis amigos y amigas, en especial a Luisina, Flor, Cin, Chin, Nati, Isis, por todos los buenos momentos compartidos.
- Con esto concluye una etapa más de mi vida gracias a todos por formar parte.

**Se agradece a las entidades que hicieron posible el desarrollo de esta tesis:**

- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.
- Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica.
- Universidad Nacional de Rosario.
- Universidad de Palacky, Olomouc, República Checa.
- Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la República Argentina (MINCyT).
- Ministerio de Educación, (MEYS) de la República Checa.



**Parte de este trabajo de tesis ha dado lugar a las siguientes publicaciones:**

- Noelia S. Medran, Matías Villalba, Ernesto G. Mata and Sebastián A. Testero. “Gold-catalyzed cycloisomerization of alkyne-containing amino acids. Controlled tuning of C–N versus C–O reactivity” *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 3757-3764.
- Agustina La-Venia,<sup>†</sup> Noelia S. Medran,<sup>†</sup> Viktor Krchňák and Sebastián A. Testero “Synthesis of a Small Library of Imidazolidin-2-ones using Gold Catalysis on Solid Phase” *ACS Combinatorial Science*, **2016**, 18, 482–489.

<sup>†</sup> Estos autores contribuyeron igualmente al trabajo.



# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS</b>	xiv
<b>CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>1.1. Importancia de los heterociclos en el desarrollo de fármacos</b>	1
<b>1.2. Reacciones utilizadas para la formación de sistemas heterocíclicos: Adición nucleofílica (C-, N- y O-) a enlaces múltiples C-C catalizada por metales de transición</b>	7
<b>1.2.1. Adición de Carbono nucleofílico a enlaces múltiples C-C</b>	8
1.2.1.1. Adición a alquinos	8
1.2.1.2. Adición a alenos	11
1.2.1.3. Adición a alquenos	12
<b>1.2.2. Adición de Nitrógeno nucleofílico a enlaces múltiples C-C</b>	15
1.2.2.1. Adición a alquinos	16
1.2.2.2. Adición a alenos	20
1.2.2.3. Adición a alqueno	23
<b>1.2.3. Adición de Oxígeno nucleofílico a enlaces múltiples C-C</b>	25
<b>1.2.3.1. Adición de oxígeno nucleofílico del tipo RO-H</b>	25
1.2.3.1.1. Adición a alquinos	25
1.2.3.1.2. Adición a alenos	27
1.2.3.1.3. Adición a alquenos	28
<b>1.2.3.2. Adición de oxígeno nucleofílico de tipo R-(CO<sub>2</sub>H)</b>	29
1.2.3.2.1. Adición a alquinos	29
1.2.3.2.2. Adición a alenos	32
1.2.3.2.3. Adición a alquenos	33

<b>1.3. Introducción a la catálisis aúrica</b>	34
1.3.1. Aspectos generales	34
1.3.2 Efectos relativistas	34
1.3.3 El oro en química orgánica	36
1.3.4 Tipos de reacciones que implican catalizadores de oro homogéneos. Mecanismo general	39
1.3.4.1 Ataques de heteroátomos a alquinos	40
<b>1.4. Objetivos</b>	42
 <b>CAPÍTULO 2: SÍNTESIS DE HETEROCICLOS EN SOLUCIÓN EMPLEANDO CATÁLISIS CON ORO.</b>	45
<b>2.1. Introducción</b>	45
<b>2.2. Objetivos del capítulo</b>	46
<b>2.3. Resultados y discusión</b>	47
<b>2.3.1. Obtención de heterociclos oxigenados y/o nitrogenados a partir de alquil aminoácidos utilizando catálisis con oro como reacción clave</b>	47
2.3.1.1. Desarrollo de una secuencia sintética para la obtención de alquil aminoácidos	48
2.3.1.2. Introducción de grupos protectores del nitrógeno de los alquil aminoácidos	50
2.3.1.3. Obtención de alquinos internos de derivados de alquil aminoácidos: Reacción de Sonogashira	51
2.3.1.4. Síntesis de heterociclos oxigenados. Obtención de enol lactonas	56
2.3.1.5. Síntesis de heterociclos Nitrogenados. Obtención de pirrolinas	65
2.3.1.6 Evaluación de la actividad biológica de los heterociclos obtenidos como agentes antibacterianos	74
<b>2.3.1.7. Conclusión</b>	80





<b>2.3.2. Segunda parte. Síntesis de heterociclos nitrogenados a partir de aminoácidos empleando catálisis áurica</b>	81
<b>2.3.2.1. Conclusión</b>	85
 <b>CAPÍTULO 3: SÍNTESIS DE HETEROCICLOS EN FASE SÓLIDA EMPLEANDO CATÁLISIS CON ORO.</b>	87
<b>3.1. Introducción</b>	87
<b>3.1.1. Introducción a la química en fase sólida:</b>	87
<b>3.1.2. Síntesis de heterociclos en fase solida empleando catálisis por oro</b>	92
<b>3.2. Objetivos del capítulo</b>	94
<b>3.3. Resultados y discusión</b>	95
<b>3.3.1. Síntesis de propargilureas unidas a un soporte solido:</b>	95
<b>3.3.2. Estudio de la cicloisomerización catalizada con oro de propargilureas unidas a un soporte sólido.</b>	105
<b>3.3.2.1. Antecedentes</b>	105
<b>3.3.2.2. Screening de catalizadores de oro</b>	106
<b>3.3.2.2.1. <i>Screening</i> analítico de la ciclación catalizada por oro de propargilureas derivadas de tosilisocianato (resina 199a, R<sup>5</sup>=Ts)</b>	107
<b>3.3.2.2.2. <i>Screening</i> analítico de la ciclación catalizada por oro de propargilureas derivadas de fenil isocianato (resina 199i, R<sup>5</sup>=Ph)</b>	109
<b>3.3.2.2.3. <i>Screening</i> analítico de la ciclación catalizada por oro de propargilureas derivadas de Bencilisocianato (resina 199q, R<sup>5</sup>=Bn)</b>	111
<b>3.3.2.3. Estudio del factor responsable de la migración del doble enlace en tosil ureas sometidas a la ciclación catalizada con oro</b>	111
<b>3.3.2.4. Caracterización completa y evaluación de la quimioselectividad de los compuestos resultantes de la</b>	112

cicloisomerización catalizada con oro de fenil y tosil ureas	
3.3.2.4.1. Caracterización de los compuestos derivados de tosil-urea	113
3.3.2.4.2. Caracterización de los compuestos derivados de Fenil-urea	117
3.3.2.5. Síntesis en escala preparativa: Obtención de una pequeña biblioteca de imidazolin-2-onas e imidazol-2-onas	119
<b>3.4. Evaluación de la actividad biológica de los heterociclos obtenidos frente a diferentes objetivos biológicos</b>	125
<b>3.5. Conclusión</b>	126
 <b>CAPÍTULO 4: RESUMEN Y CONCLUSIONES</b>	129
<b>4.1. Resumen y conclusiones</b>	129
4.1.1. Capítulo 2: Síntesis de heterociclos en solución empleando catálisis con oro	129
4.1.2. Capítulo 3: Síntesis de heterociclos en fase sólida empleando catálisis con oro	133
 <b>CAPÍTULO 5: PARTE EXPERIMENTAL</b>	137
<b>5.1. Aspectos generales</b>	137
<b>5.2. Gases y solventes anhidros</b>	138
<b>5.3. Reactivos</b>	139
<b>5.4. Instrumental</b>	139
5.4.1 Cuantificación por RMN.	142
<b>5.5. Métodos sintéticos:</b>	143
5.5.1. Capítulo 2, primera parte: Obtención de heterociclos oxigenados y/o nitrogenados a partir de alquil aminoácidos utilizando catálisis con oro como reacción clave	143
5.5.2. Capítulo 2, segunda parte: Síntesis de heterociclos a partir de aminoácidos empleando catálisis aurica.	160

5.5.3. Capítulo 3: Síntesis de heterociclos en fase sólida empleando catálisis con oro.	162
<b>5.6. Espectros seleccionados:</b>	177
5.6.1. Espectros RMN de los compuestos del capítulo 2	177
5.6.2. Espectros RMN e IR de los compuestos del capítulo 3	221
 <b>CAPÍTULO 6: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	 262

## Abreviaturas:

**ac:** acuoso

**Ac:** acetilo

**AcOEt:** acetato de etilo

**Boc:** *tert*-butoxicarbonilo

**Bn:** bencilo

**br:** singlete ancho (de su sigla en idioma inglés)

**cat:** catalítico

**cc:** concentrado

**d:** doblete

**dd:** doble doblete

**dt:** doble triplete

**DCM:** diclorometano

**DIC:** diisopropilcarbodiimida

**DMAP:** 4-dimetilaminopiridina

**DMF:** dimetilformamida

**DMSO:** dimetilsulfóxido

**DOS:** síntesis orientada a la diversidad (de su sigla en idioma inglés)

**eq:** equivalente

**Et<sub>3</sub>N:** trietilamina

**Fmoc-Osu:** 9-Fluorenylmethyl *N*-succinimidyl carbonate

**h:** horas

**HMBC:** Espectroscopia de correlación en múltiple enlace (por sus siglas en ingles)

**HSQC:** Espectroscopia de correlación cuántica heteronuclear en un enlace (por sus siglas en ingles)

**HRMS:** espectrometría de masas de alta resolución (de su sigla en idioma inglés)

**Hz:** hercios

**HPLC:** Cromatografía líquida de alta eficacia

**IR:** infrarrojo

**J:** constante de acoplamiento

**LC-MAS:** Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas

**m:** multiplete

**MeCN:** acetonitrilo

**min:** minutos

**NBS:** N-bromosuccinimida

**NMP:** *N*-metilpirrolidona

**Nu:** Nucleófilo

**Nos:** nitrobenzenosulfonilo

**°C:** grados centígrados

**Ph:** fenilo

**Ts:** *p*-tolunosulfonilo

**RMN de  $^{13}\text{C}$ :** Resonancia Magnética Nuclear de  $^{13}\text{C}$

**RMN de  $^1\text{H}$ :** Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**RMN NOE:** Efecto Nuclear Overhauser

**RMN ROESY:** Del ingles, Rotating-frame Overhauser spectroscopy.

**s:** singlete

**SPOS:** Síntesis orgánica en fase sólida (de su sigla en idioma inglés)

**TA:** Temperatura ambiente

**t:** Triplete

**TFA:** Ácido trifluoroacético

**THF:** Tetrahidrofurano

**CCD:** Cromatografía en capa delgada

**TM:** tamices moleculares

$\delta$ : desplazamiento químico

$\nu$ : frecuencia (en unidades de  $\text{cm}^{-1}$ )

# Capítulo 1:

## ***INTRODUCCIÓN.***





## 1.1. Importancia de los heterociclos en el desarrollo de fármacos:

Uno de los objetivos fundamentales de la química orgánica y medicinal es el diseño, síntesis, y producción de moléculas que tienen valor como agentes terapéuticos humanos. Hasta el fin de la segunda guerra mundial, los compuestos terapéuticamente útiles eran identificados y producidos por plantas, animales o por fermentación. El caso más resonante, es el descubrimiento y producción de penicilina, posiblemente la droga más exitosa producida por el hombre que salvó innumerables vidas desde su desarrollo. Durante los siguientes 45 años, la química orgánica y medicinal ha cambiado fundamentalmente la terapéutica humana a través del diseño, preparación y optimización de compuestos que afectan a prácticamente todas las condiciones médicas humanas. Durante este tiempo, el descubrimiento de fármacos normalmente involucraba la síntesis individual de cientos a miles de análogos de un compuesto **líder** (molécula prototipo que tiene la actividad biológica y farmacológica deseada, pero puede tener también asociadas otras características indeseadas como toxicidad, otras actividades biológicas, insolubilidad o problemas metabólicos),<sup>1</sup> en un intento por mejorar la actividad original, biodisponibilidad, y la selectividad y al mismo tiempo disminuir su toxicidad.

A principios de la década de los 90, la aparición de las bibliotecas combinatorias sintéticas resultó en un cambio fundamental en el proceso de descubrimiento de drogas. Este concepto permitió sintetizar cientos de compuestos en mucho menos tiempo en comparación con los métodos tradicionales. La síntesis en fase sólida de péptidos de Merrifield<sup>2</sup> fue la base conceptual de todos los enfoques sintéticos combinatorios que le siguieron. Pueden incluirse dentro de la química combinatoria todas las actividades que tienen en común la intención de expandir la diversidad de las estructuras disponibles para el químico, o de facilitar el acceso a tal diversidad, permitiendo así el descubrimiento de nuevas estructuras con características potencialmente útiles. La demanda creciente de nuevos compuestos para ensayos biológicos en las distintas áreas de investigación farmacéutica, sólo puede ser cubierta

por la aplicación de metodologías de química combinatoria como una tecnología central para el rápido desarrollo y optimización de nuevos compuestos líderes. Estos enfoques y conceptos han sido ampliamente aplicados a la síntesis de heterociclos y otros compuestos orgánicos clásicos.<sup>3</sup>





































































































El descubrimiento de fármacos producido por la química combinatoria no hubiese sido posible sin el desarrollo paralelo de la Síntesis Orgánica en Fase Sólida (SPOS).<sup>4; 5; 6</sup> Mediante esta técnica el compuesto se sintetiza unido a un soporte sólido, polimérico e insoluble, lo que simplifica enormemente las etapas más complejas y lentas del proceso de síntesis de nuevos compuestos: el aislamiento y la purificación. Por ello, el desarrollo de nuevas metodologías adaptadas a la fase sólida es de suma importancia dado su impacto en la química medicinal.<sup>7</sup>

Sin embargo, como contrapartida las bibliotecas producidas por química combinatoria tradicional típicamente abarcan una gran cantidad de compuestos con estructuras similares. Pero hay un consenso general que el tamaño de la biblioteca no es todo; la diversidad de la biblioteca, en términos de estructura molecular y funcional, es crucial. La síntesis orientada a la diversidad apunta a generar tal diversidad estructural de una manera eficiente.<sup>8</sup>

Por otra parte el análisis de las estructuras utilizadas como fármacos revela que los sistemas de anillos heterocíclicos constituyen los bloques de construcción fundamentales en la gran mayoría de los fármacos disponibles en el mercado,<sup>9; 10</sup> esto es un reflejo del papel central que desempeñan los heterociclos en el diseño moderno de drogas. Estos sistemas juegan un rol significativo en las propiedades moleculares como distribución electrónica, tridimensionalidad y rigidez y en general son factores determinantes de las propiedades globales del fármaco como lipofilicidad o polaridad, reactividad molecular, estabilidad metabólica y toxicidad.<sup>11</sup>




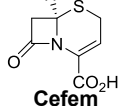



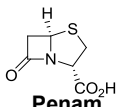
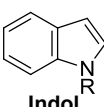
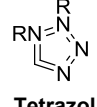
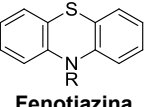
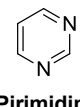
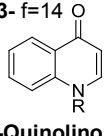
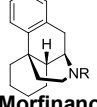
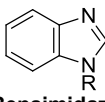

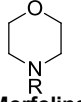

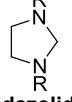
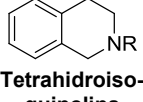
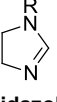

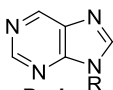


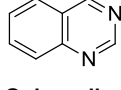
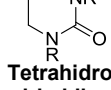
Según un estudio llevado a cabo por Lawson y colaboradores,<sup>12</sup> en promedio seis nuevos sistemas de anillos ingresan cada año al mercado de los fármacos y aproximadamente el 28% de las nuevas drogas que salen al mercado contienen un nuevo sistema de anillos y el otro 72% de los nuevos

fármacos poseen sistemas de anillos ya conocidos. Este estudio también demuestra que los sistemas de anillos pueden cruzar áreas terapéuticas y ser usados para diferentes objetivos biológicos. Además, determinaron cuales eran los 100 sistemas de anillos más utilizados hasta el momento en fármacos existentes en el mercado y los ordenaron en función de su frecuencia (Figura 1).

1- f=538 	2- f=54 	3- f=54 	4- f=51 	5- f=38 	6- f=32 	7- f=30 	8- f=29 	9- f=29 	10- f=28 
11- f=27 	12- f=25 	13- f=24 	14- f=20 	15- f=19 	16- f=19 	17- f=17 	18- f=17 	19- f=16 	20- f=15 
21- f=14 	22- f=14 	23- f=12 	24- f=12 	25- f=11 	26- f=11 	27- f=11 	28- f=10 	29- f=9 	30- f=9 
31- f=9 	32- f=9 	33- f=8 	34- f=8 	35- f=8 	36- f=8 	37- f=8 	38- f=39 	39- f=7 	40- f=7 
41- f=7 	42- f=7 	43- f=7 	44- f=6 	45- f=6 	46- f=5 	47- f=5 	48- f=5 	49- f=5 	50- f=5 
51- f=5 	52- f=5 	53- f=5 	54- f=5 	55- f=5 	56- f=4 	57- f=4 	58- f=4 	59- f=4 	60- f=4 
61- f=4 	62- f=4 	63- f=4 	64- f=4 	65- f=4 	66- f=4 	67- f=4 	68- f=4 	69- f=3 	70- f=3 
71- f=3 	72- f=4 	73- f=3 	74- f=3 	75- f=3 	76- f=3 	77- f=3 	78- f=3 	79- f=3 	80- f=3 
81- f=3 	82- f=3 	83- f=3 	84- f=3 	85- f=3 	86- f=3 	87- f=3 	88- f=3 	89- f=3 	90- f=3 
91- f=3 	92- f=3 	93- f=3 	94- f=3 	95- f=3 	96- f=3 	97- f=3 	98- f=2 	99- f=2 	100- f=2 

**Figura 1:** Los 100 sistemas de anillos más frecuentemente empleados en el diseño de fármacos.

El análisis de la composición atómica de estos sistemas cíclicos refleja la prevalencia de átomos de nitrógeno seguido por oxígeno y azufre. En este sentido, los heterociclos que contienen nitrógeno son los componentes estructurales más significativos presentes en los fármacos. Un análisis reciente de la base de datos de compuestos farmacéuticos aprobados por la FDA revela que el 59% de las drogas contienen un heterociclo nitrogenado. Además, el análisis de la distribución de los heterociclos nitrogenados refleja que los anillos de 6 miembros son los más frecuentemente utilizados (59%), luego siguen los de 5 miembros (37%) y anillos fusionados (14%). Por otra parte, determinaron cuales de estos sistemas heterocíclicos nitrogenados eran los que se manifestaban con mayor frecuencia (Figura 2).<sup>9</sup>

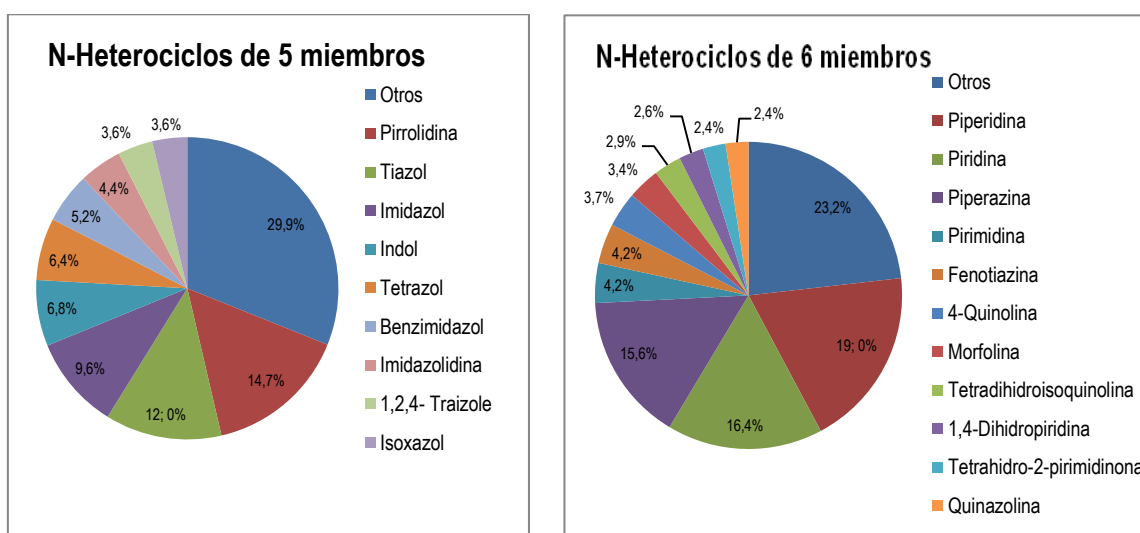
1- f=72  <b>Piperidina</b>	2- f=62  <b>Piridina</b>	3- f=59  <b>Piperazina</b>	4- f=41  <b>Cefem</b>	5- f=37  <b>Pirrolidina</b>	6- f=30  <b>Tiazol</b>	7- f=24  <b>Imidazol</b>
8- f=22  <b>Penam</b>	9- f=17  <b>Indol</b>	10- f=16  <b>Tetrazol</b>	11- f=16  <b>Fenotiazina</b>	12- f=16  <b>Pirimidina</b>	13- f=14  <b>4-Quinolona</b>	14- f=14  <b>Morfinano</b>
15- f=13  <b>Bensimidazol</b>	16- f=13  <b>Tropano</b>	17- f=12  <b>Morfolina</b>	18- f=12  <b>Ergolina</b>	19- f=11  <b>Imidazolidina</b>	20- f=11  <b>Tetrahidroiso-quinolina</b>	21- f=10  <b>Imidazolina</b>
22- f=10  <b>1,4-Dihidropiridina</b>	23- f=10  <b>Purina</b>	24- f=9  <b>1,2,4-Triazol</b>	25- f=9  <b>Isoxazol</b>	26- f=9  <b>Quinazolina</b>	27- f=9  <b>Tetrahidro-2-pirimidinona</b>	

**Figura 2:** Heterociclos nitrogenados más utilizados en orden decreciente de frecuencia.

El sistema de anillo de nitrógeno más frecuente, es piperidina. Le siguen la piridina y piperazina en segundo y tercer lugar entre los heterociclos nitrogenados más comunes. Muy por detrás de los tres primeros esta el núcleo cefem, un anillo bicíclico con esqueleto  $\beta$ -lactámico, seguido de pirrolidina. Dos heterociclos nitrogenados de cinco miembros, tiazol e imidazol, son el sexto y séptimo más frecuente, respectivamente. Con aproximadamente igual representación, se encuentran los núcleos penam, indol, tetrazol, fenotiazina y

pirimidina. Por otra parte, es interesante observar que 4 de los 10 heterociclos de nitrógeno más comúnmente utilizados también contienen un átomo de azufre (cefem, tiazol, penam, y fenotiazina). Los heterociclos nitrogenados restantes, están representados de manera similar en términos de frecuencia, algunos de ellos, notables por su asombrosa diversidad estructural que van desde simples anillos de cinco miembros a estructuras naturales más complejas como morfina, ergolina y tropano. Además, y como ya se mencionó anteriormente, se destaca que los anillos de 6 miembros son los más frecuentemente utilizados, seguidos por los de 5 miembros y anillos fusionados. En la figura 3 se muestra una distribución porcentual de los heterociclos nitrogenados de 5 y 6 miembros de los compuestos farmacéuticamente activos aprobados por la FDA mencionados en la figura 2.<sup>9</sup>

De los datos de este grafico es posible observar, que dentro de los anillos de 5 miembros, la pirrolidina es la estructura más relevante, encontrándose presente en un 14.7% de los fármacos analizados. Seguidamente, el tiazol ocupa el segundo lugar con un 12.0% respectivamente. Con lo que respecta a los sistemas de 6 miembros, vemos que la piperidina ocupa el primer puesto con un 19.0% seguida de la piridina con un porcentaje de 16.4%.<sup>9</sup>



**Figura 3:** Distribución porcentual de heterociclos nitrogenados de 5 y 6 miembros.

De este minucioso estudio se concluye que los heterociclos nitrogenados son los fragmentos de drogas más comunes. Por otro lado, existe una gran necesidad de desarrollar nuevas metodologías sintéticas o mejorar las transformaciones existentes dirigidas a la construcción de heterociclos, haciéndolas más generalmente aplicables y susceptibles a la síntesis orientada a la diversidad.<sup>13</sup>

## **1.2. Reacciones utilizadas para la formación de sistemas heterocíclicos: Adición nucleofílica (C-, N- y O-) a enlaces múltiples C-C catalizada por metales de transición.**

Las adiciones de diversos nucleófilos (X-H) a enlaces múltiples carbono-carbono (C-C) son de primordial importancia en la química orgánica sintética. Estas reacciones permiten la formación de enlaces XC-CH de una manera átomo-eficiente. La reacción de Michael, la adición de un nucleófilo a un enlace múltiple C-C que contiene grupos atractores de electrones, es una de las reacciones más antiguas conocidas para la formación de enlaces C-C y C-X. Esta reacción de simplicidad fundamental representa uno de los procesos más átomo-económico para la síntesis de importantes bloques de construcción en química orgánica. Sin embargo, la reacción es aplicable sólo para enlaces múltiples C-C activados por sustituyentes atractores de electrones (Reacción de Michael). Esta falta de reactividad es obviamente por razones electrónicas, ya que las dos especies, enlaces múltiples C-C y nucleófilos X-H, son ricas en electrones. Por lo tanto, el uso de catalizadores es necesario para que las reacciones procedan en ausencia de grupos activantes. De los diversos tipos de activación, los sistemas catalíticos basados en metales son los preferidos, ya que es relativamente fácil de desarrollar variantes enantioselectivas utilizando una combinación de metales y ligandos quirales.

A mediados del siglo pasado, los químicos orgánicos empezaron a utilizar sales de mercurio para la adición de nucleófilos X-H a enlaces múltiples C-C. La toxicidad de los compuestos de mercurio y los problemas asociados a su manejo, eliminación y desmercurización en una etapa posterior, hacen del

uso de sales de mercurio inadecuado para la síntesis orgánica moderna y sustentable.

En los últimos años ha habido un auge en la utilización de metales de transición para catalizar las reacciones de adición nucleofílica a enlaces múltiples C-C. A continuación haremos un breve resumen de estas reacciones, los enlaces múltiples C-C que se discuten son: alquinos, alenos y alquenos y los ejemplos de nucleófilos incluyen carbono, nitrógeno, y oxígeno.

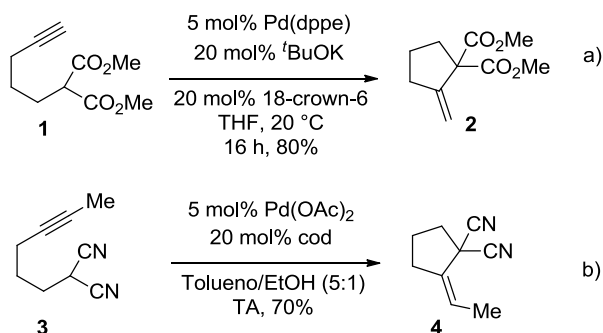
### **1.2.1. Adición de Carbono nucleofílico a enlaces múltiples C-C:**

La adición de carbonos nucleofílicos a enlaces múltiples C-C, es de gran importancia para la comunidad sintética. Una serie de enfoques para la adición de carbonos nucleofílicos a alquinos, alenos y olefinas no activadas han sido exploradas en el siglo 20, incluyendo los procesos térmicos,<sup>14; 15</sup> mediados por radicales libres,<sup>16; 17</sup> y catálisis por ácidos de Lewis<sup>18; 19</sup> y Bronsted. Estos procesos fueron, sin embargo, poco útiles y la mayoría de ellos tienen algunas limitaciones tales como las duras condiciones de reacción, la mala compatibilidad de grupos funcionales, y el requisito de una cantidad estequiométrica de la base. La aparición reciente de los catalizadores de metales de transición representa un método potencial para la adición de carbonos nucleofílicos a enlaces múltiples C-C bajo condiciones suaves.

#### **1.2.1.1. Adición a alquinos:**

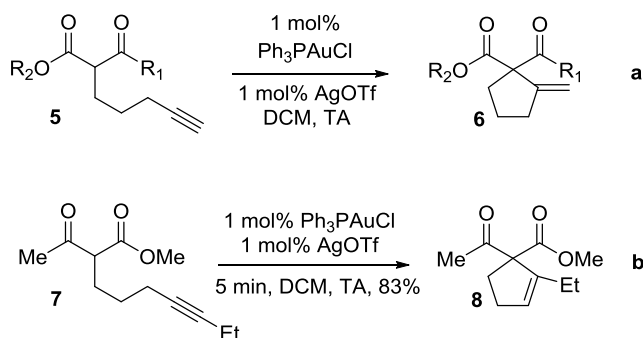
En 1991, Balme y colaboradores reportaron el primer ejemplo de adición intramolecular catalizada por metal de transición de C nucleofílicos a alquinos desactivados.<sup>20; 21</sup> En este caso ellos observaron que la reacción procedió en presencia de 10 mol% de Pd(dppe) y 20 mol% de <sup>t</sup>BuOK para proporcionar productos con muy buenos rendimientos (Esquema 1a). Más tarde, en 1997, Tsukada y Yamamoto reportaron condiciones más suaves que no requieren el agregado de ninguna base externa para efectuar la misma transformación. Las condiciones fueron 5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> y 20 mol% de cod (ciclooctadieno) en tolueno/etanol a 70°C, las que proporcionaron los productos ciclados (Scheme1b).<sup>22</sup>





**Esquema 1:** Adición intramolecular a triple enlace C-C catalizada por Paladio.

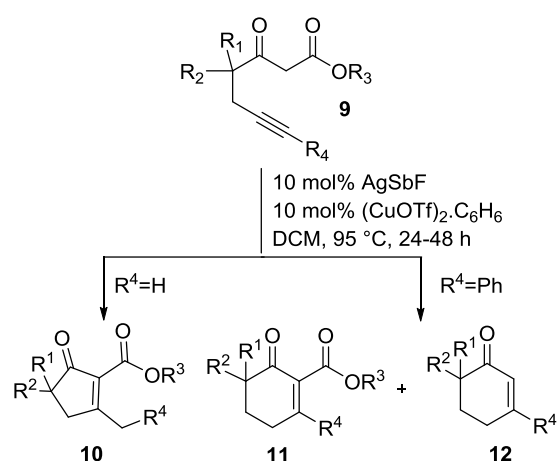
Toste y colaboradores desarrollaron una reacción denominada “Conia-eno” de alquínil β-cetoésteres **5** catalizada por Au(I) que tiene lugar a temperatura ambiente (Esquema 2a).<sup>23</sup> Este método proporciona un medio eficaz para la síntesis de exo-metilencicloalcanos **6** con alta diastereoselectividad observándose la formación exclusiva de productos cíclicos de cinco miembros mediante una ciclación 5-*exo*-dig. Este método no era aplicable para alquinos internos; no obstante, más tarde, el grupo de investigación de Gagosz encontró que 0,1 mol% de Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> catalizaba eficazmente esta transformación.<sup>24</sup> Por otra parte, el grupo de investigación de Toste amplió aún más el protocolo desarrollado para alquinos internos, utilizando condiciones de reacción similares para efectuar una cicloisomerización 5-*endo*-dig de alquínil β-cetoéster **7** para dar el ciclopenteno **8** (Esquema 2b).<sup>25</sup> La reacción muestra excelente tolerancia a los sustituyentes del grupo alquino incluyendo alquilo, arilo, grupos vinilo y halógenos.



**Esquema 2.** Reacción Conia-eno de alquínil β-cetoésteres catalizadas por Au(I).

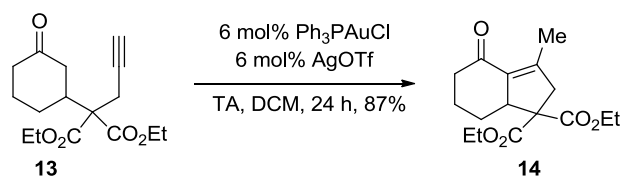
Por otra parte, los  $\beta$ -alquini  $\beta$ -cetoésteres **9** fueron utilizados como sustratos por Li empleando catalizadores combinados de Ag-Cu (Tabla 1)<sup>26</sup> evidenciando una selectividad hacia los productos **10** *endo* para alquinos internos y **11** *exo* en el caso de alquinos terminales. En esta reacción, los sustratos que tienen un grupo deficiente en electrones en los alquinos terminales dieron un rendimiento inferior del producto (Entrada 5 tabla 1). En la mayoría de los casos, se observa una descarboxilación del producto obteniendo el compuesto **12**.

**Tabla 1:** Adición de carbono nucleofílico a alquinos catalizada por Cu/Ag.



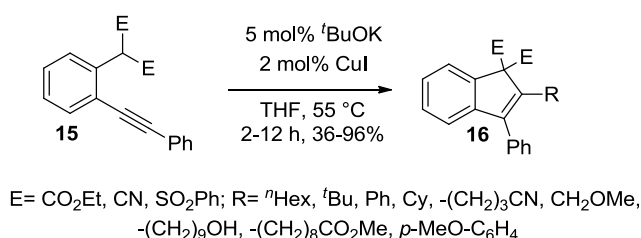
Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rend.(%)		
					10	11	12
1	H	H	Me	Ph	-	51	35
2	H	H	Me	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	49	27
3	H	H	<sup>i</sup> Pr	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	35	34
4	Me	Me	Me	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	49	-
5	H	H	Me	<i>p</i> -MeCO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	17	-
6	H	H	Me	H	36	-	-

Por otra parte, el grupo de Davies y Detty-Mambo<sup>27</sup> realizaron la cicloisomerización del ceto-alquino **13** para dar como producto el compuesto bicíclico **14** a temperatura ambiente bajo catálisis aúrica (Esquema 3).



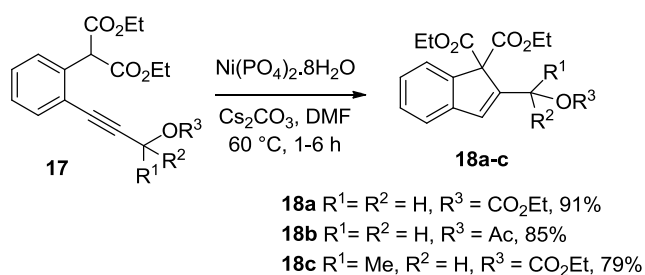
**Esquema 3:** Cicloisomerización intramolecular catalizada por oro.

Más adelante, Larock corroboró que el catalizador de Cu(I) produce la ciclación del malonato de *O*-alquínilo **15**, para obtener indenos funcionalizados **16**. El uso de una base fuerte como <sup>t</sup>BuOK o NaH es requerido para la formación del producto (Esquema 4).<sup>28</sup>



**Esquema 4:** Ciclación intramolecular catalizada por cobre.

Además, Liang y colaboradores reportaron que el catalizador de níquel (II), es capaz de producir una carbociclización intramolecular, para generar los indenos **18a-c**, a partir del compuesto propargílico **17** con rendimientos que van de buenos a moderados (Esquema 5).<sup>29</sup>



**Esquema 5:** Carbociclización intramolecular catalizada por Níquel.

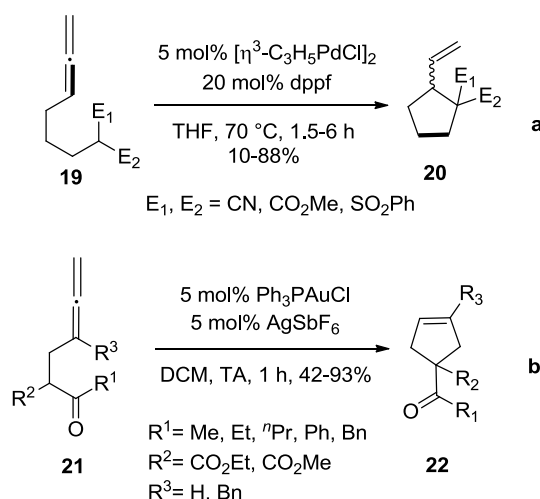
#### 1.2.1.2. Adición a alenos:

Los metales de transición catalizan la adición intramolecular de C-nucleofílicos a alenos sin activar, proporcionando distintos carbociclos. No

obstante esta aplicación sintética es relativamente nueva y no se conocen muchos ejemplos en la literatura.

En el año 1996 el equipo de Yamamoto reportó el primer ejemplo de ciclación intramolecular utilizando alenos del tipo **19**, 5 mol% del catalizador  $[\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{PdCl}]_2$  y 20 mol% de dppf, para obtener distintos carbociclos **20** con buenos rendimientos (Esquema 6a).<sup>30</sup>

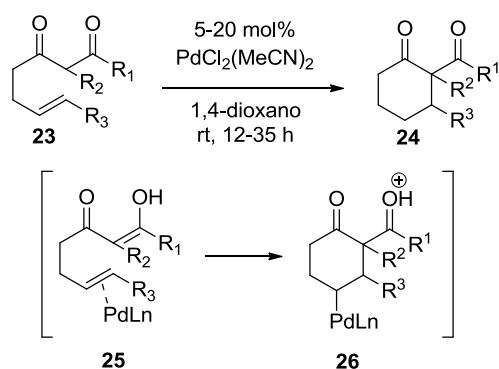
Más adelante, se informó la ciclación de acetil acetato de alenilo **21**, en presencia de 5 mol%  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$  en DCM como solvente a temperatura ambiente para dar los ciclopentenos **22** con un centro estereogenico nuevo (Esquema 6b).<sup>31</sup>



**Esquema 6:** Ciclación intramolecular de alenos.

#### 1.2.1.3. Adición a alquenos:

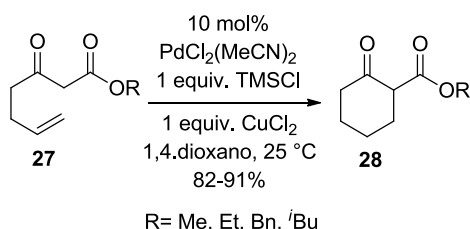
La construcción de anillos carbocíclicos mediante la adición de C nucleofílicos a alquenos desactivados ha captado la atención de muchos químicos. En el 2001, Pei y Widenhoefer reportaron el primer ejemplo de una adición intramolecular, catalizada por metales de transición de 1,3-dicetonas **23**, que llevaron a la formación de ciclohexanonas sustituidas **24** (Esquema 7).<sup>32</sup> En este caso, los autores examinaron diferentes catalizadores de paladio y encontraron que  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  fue la mejor opción para obtener mejores rendimientos de los productos. Como puede observarse, el  $\beta$ -cetoéster de la entrada 6, no es un buen sustrato para esta transformación.



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rend.(%)
1	Me	H	H	81
2	<sup>t</sup> Bu	H	H	66
3	Me	H	<sup>n</sup> Bu	89
4	Me	H	Ph	82
5	Me	Me	H	61
6	OBn	H	H	32

**Esquema 7:** Adición intramolecular catalizada por metales de transición de 1,3-dicetonas

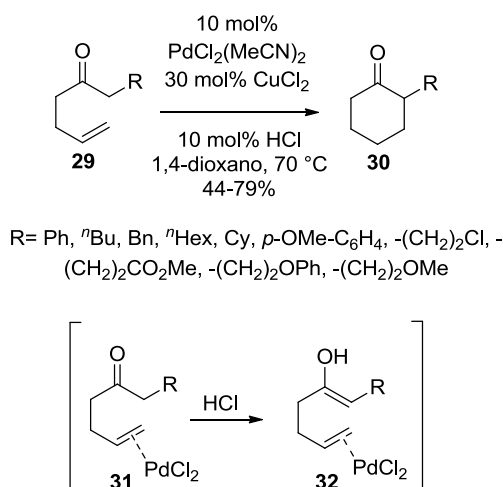
A partir de esto desarrollaron un método mejorado para estas reacciones, el cual era capaz de mejorar la reacción para el caso de los β-cetoésteres. La característica clave de esta transformación es el uso de TMSCl como aditivo y CuCl<sub>2</sub> como oxidante (Esquema 8).<sup>33</sup>



**Esquema 8:** Adición intramolecular de β-cetoésteres.

Por otra parte, el trabajo del grupo de investigación de Widenhoefer reveló que el mismo tipo de cetonas también pueden generar adición a alquenos. Por ejemplo, las cetonas **29** en presencia de cantidades catalíticas de PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>, HCl y CuCl<sub>2</sub> en 1,4-dioxano a 70 °C, dieron como producto de ciclación las ciclohexanonas 2-sustituidos **30** con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 9).<sup>34</sup> Los autores sugirieron que una cantidad

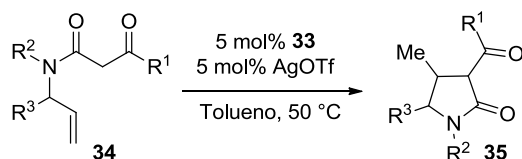
catalítica de HCl facilita la reacción catalizando la enolización de los compuestos intermedios **31** para generar el enol tautomérico reactivo **32**.<sup>35</sup>



**Esquema 9:** Cicloadición intramolecular a alquénil cetonas.

Las cetoamidas también pueden ser eficientes como sustrato en cicloadiciones catalizadas por metales de transición. El equipo de Che<sup>36</sup> mostró que las sales de Au(I) son capaces de catalizar la reacción por una vía de ciclación *exo*. Estos autores usaron 5 mol% Au[P(*t*Bu)<sub>2</sub>(*o*-bifenil)Cl] **33** y 5 mol% de AgOTf para catalizar la ciclación intramolecular de alquénilo β-cetoamidas **34** para proporcionar las lactamas **35** (Tabla 2). Cabe señalar que, en ninguno de los casos se obtuvieron los productos de ciclación *endo*.

**Tabla 2:** Adición intramolecular de carbonos nucleofílicos a alquenos desactivados catalizada por Au/Ag.



Entrada	Sustrato	Tiempo(h)	Producto	Rend(%)
1		12		94
2		5		99
3		4		99
4		5		91
5		4		99

### 1.2.2. Adición de Nitrógeno nucleofílico a enlaces múltiples C-C:

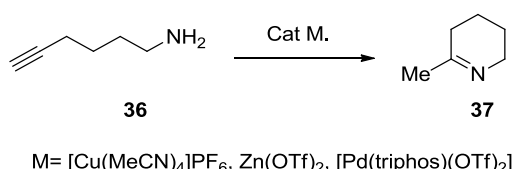
La adición de *N* a enlaces múltiples enlaces C–C, comúnmente conocida como hidroaminación, es un método átomo-económico de gran alcance. Convencionalmente, se conoce que esta transformación se realiza con ácidos,<sup>37; 38</sup> bases,<sup>39; 40</sup> metales alcalinos y alcalinotérreos,<sup>41; 42</sup> lantánidos y actinidos.<sup>43</sup> Debido a su utilidad, la investigación en el campo de la

hidroaminación catalítica se ha intensificado significativamente en los últimos años.<sup>44; 45; 46; 47; 48</sup>

A continuación se resumen algunos ejemplos de adición nucleofílica de *N* a enlaces múltiples C–C empleando distintos tipos de catalizadores y condiciones.

#### 1.2.2.1. Adición a alquinos:

A principios de 2001, se demostró que los complejos de metales de transición son útiles como catalizadores para efectuar una hidroaminación intramolecular regioselectiva de aminoalquinos.<sup>49</sup> Para ello se estudió la actividad catalítica de diversos complejos de metales de transición utilizando como sustrato el compuesto **36**, para obtener la imina cíclica **37** (Esquema 10).

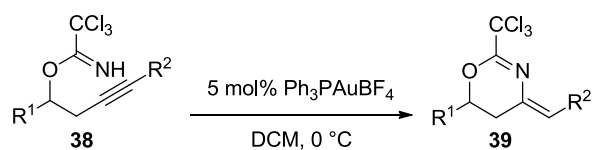


#### Esquema 10: Hidroaminación intramolecular de aminoalquinos.

Shin y colaboradores demostraron que el Au(I), es capaz de catalizar la hidroaminación intramolecular de alquínil tricloroacetimidatos **38** para dar derivados dihidroisoxazol **39** (tabla 3).<sup>50</sup> En esta transformación, se observó en todos los casos, una ciclación 6-exo-dig. Como puede verse en la entrada 6, el epóxido resultó inalterado en el transcurso de la reacción, lo que indica la alta quimioselectividad de este protocolo. Hashmi y colaboradores también observaron un tipo similar de ciclación catalizada por AuCl<sub>3</sub> de propargil tricloroacetoimidatos.<sup>51</sup>

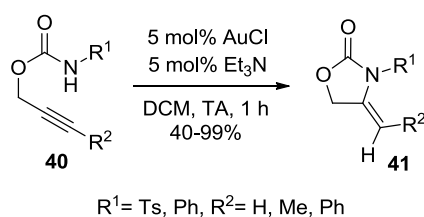


**Tabla 3:** Adición de *N* nucleofílico a alquinos, catalizada por Au(I)

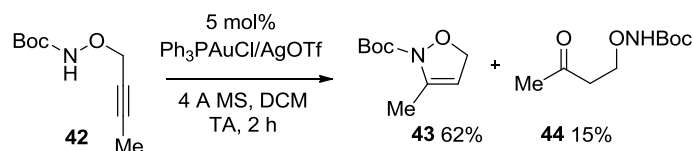


Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Tiempo(h)	Rend(%)
1	<i>m</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	3	84
2	<i>p</i> -CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	1.5	99
3	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	3	91
4	<sup>n</sup> Pr	H	0.5	74
5	Ph	Ph	4	95
6			2	73

Un reporte del grupo de Schmalz reveló que carbamatos O-propargílicos **40** fueron sometidos sin problemas a ciclación 5-*exo*-dig con una cantidad catalítica de AuCl y Et<sub>3</sub>N como co-catalizador a temperatura ambiente para dar 4-metilen-2-oxazolidinonas **41** con altos rendimientos (Esquema 11).<sup>52</sup> En el caso de los alquinos internos, la reacción proporcionó exclusivamente el isómero *Z*. Del mismo modo, el grupo de Shin presentó una hidroaminación intramolecular catalizada por Au(I) de O-propargil- *N*-Boc hidroxilamina **42** con el fin de sintetizar los derivados 2,5- dihidroisoxazoles **43** (Esquema 12).<sup>53</sup> En esta reacción, además se observa el producto de la escisión del enlace N–O **44**, como resultado de una reacción secundaria.

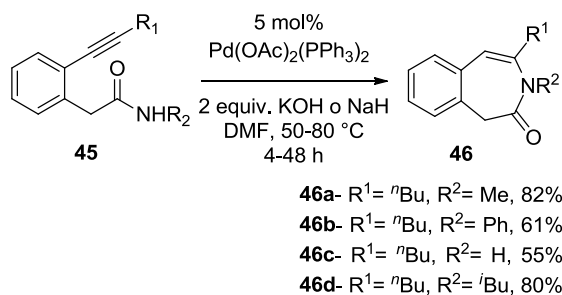


**Esquema 11:** Hidroaminación intramolecular catalizada por Au(I) reportada por Schmalz.



**Esquema 12:** Hidroaminación intramolecular catalizada por Au(I) reportada por Shin.

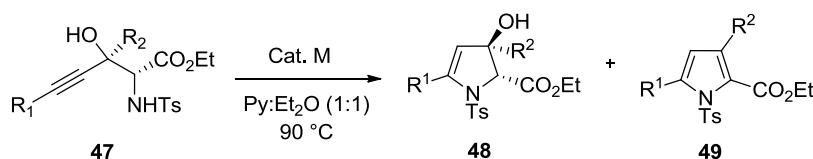
El grupo de Mitchell informó la síntesis de 3-benzazepinonas **46a-d** mediante hidroaminación intramolecular catalizada por Pd de O-alkinil fenilacetamidas **45** (Esquema 13).<sup>54</sup> Para esto, utilizaron 5 mol% de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$  y dos equivalentes de KOH en DMF a 50-80°C. Recientemente, se demostró que la misma reacción puede ser catalizada por 10 mol% de  $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl/AgSbF}_6$  para dar una ciclación de tipo 7-*endo*-dig.<sup>55</sup>



**Esquema 13:** Obtención de 3-benzazepinonas mediante hidroaminación intramolecular catalizada por Pd de O-alkinil fenilacetamidas.

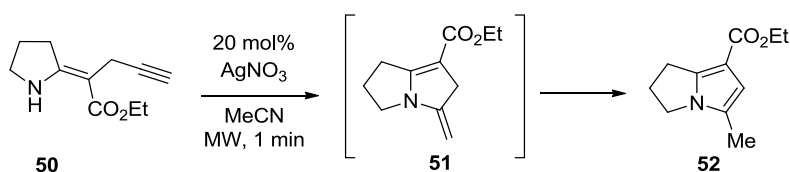
Se ha investigado la ciclación 5-*endo*-dig catalizada por metales de aminoalquinos **47** para formar hidroxil-dihidropirroles **48** (Tabla 4).<sup>56</sup> Además se observa la formación de los pirroles **49** por deshidratación mediante una reacción secundaria. Los autores estudiaron diversas sales metálicas tales como  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ , y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y los resultados sugieren que todos estos catalizadores tienen la misma eficiencia.

**Tabla 4:** Hidoraminación de alquinos catalizada por metales.



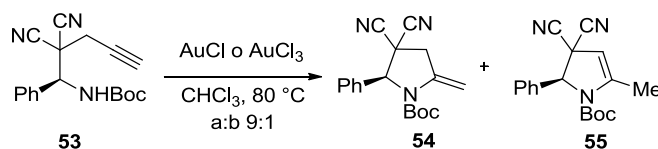
Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Cat. M	Tiempo(h)	48	49	48 +49
1	<sup>n</sup> BU	H	Cu(OAc) <sub>2</sub>	6	86	14	76
			Pd(OAc) <sub>2</sub>	6	74	26	83
			Hg(OAc) <sub>2</sub>	6	77	23	79
2	Ph	Me	Cu(OAc) <sub>2</sub>	16	100	-	88
			Pd(OAc) <sub>2</sub>	16	95	5	74
			Hg(OAc) <sub>2</sub>	16	95	5	84

El pirrol funcionalizado **52** se puede preparar de manera eficiente a partir del aminoalquino **50** a través de una hidroaminación intramolecular catalizada por AgNO<sub>3</sub>; esta reacción procede a través del intermediario **51** (Esquema 14)<sup>57; 58</sup>



**Esquema 14:** Hidroaminación intramolecular catalizada por AgNO<sub>3</sub>.

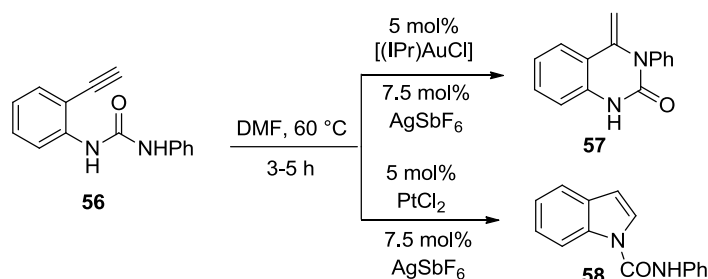
Por otra parte el equipo de Jorgenson describió el uso de catalizadores de oro para efectuar la hidroaminación de un aminoalquino **53** proporcionando la correspondiente pirrolina sustituida **54** (Esquema 15).<sup>59</sup> La activación del alquino por diferentes sales de oro como ser, Ph<sub>3</sub>PAuOTf, AuCl o AuCl<sub>3</sub> proporcionó el producto de hidroaminación con una alta selectividad (**54/55**=9:1).



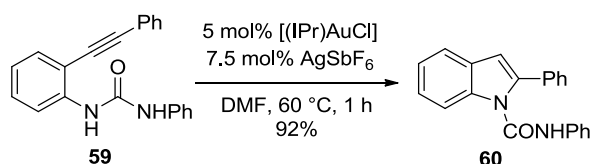
**Esquema 15:** Cicloadición intramolecular a alquino catalizada por oro.

Además, se sabe que al someter ureas aromáticas del tipo **56**, bajo catálisis metálica, se obtiene selectivamente el producto de ciclación 6-exo-dig

**57** o 5-*endo*-dig **58**, dependiendo de las condiciones de catálisis empleadas (Esquema 16).<sup>60</sup> Por lo contrario, los derivados de urea con alquino interno (por ejemplo, **59**) sometidos a catálisis con Au(I), condujeron a través de una ciclación 5-*endo*-dig al indol **60** (Esquema 17).



**Esquema 16:** Hidroaminación intramolecular de alquinos terminales.

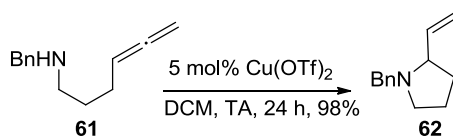


**Esquema 17:** Hidroaminación intramolecular de alquinos internos.

#### 1.2.2.2. Adición a alenos:

A diferencia de los alquinos, la adición de *N* nucleofílicos a alenos desactivados ha recibido una atención limitada, a pesar de la importancia de los productos obtenidos.

El grupo de Okamoto ha demostrado que 2-alkil pirrolidina **62** pueden ser sintetizado mediante una hidroaminación intramolecular de la alenilamina **61** bajo catálisis con Cu(OTf)<sub>2</sub> (Esquema 18).<sup>61</sup>

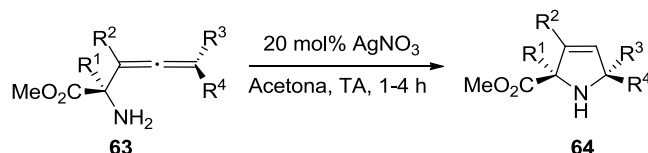


**Esquema 18:** Hidroaminación intramolecular de alenilamina.

Además, se encontró que es posible realizar una síntesis eficiente de pirrolinas altamente funcionalizadas **64**, mediante una hidroaminación

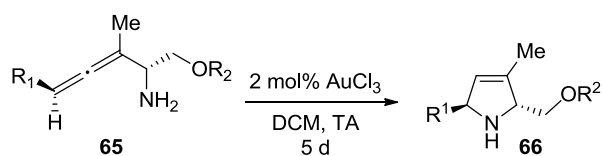
intramolecular catalizada por AgNO<sub>3</sub>. Se puede ver que la reacción procedió con retención de la quiralidad presente en el material de partida. (tabla 5).<sup>62</sup>

**Tabla 5:** Obtención de pirrolinas mediante hidoramincación intramolecular catalizada por AgNO<sub>3</sub>.



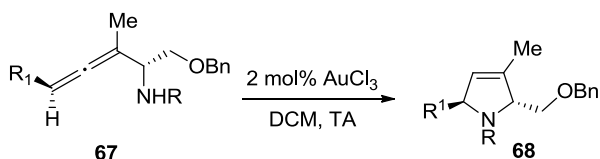
Entrada	Producto	Rendimiento	Entrada	Producto	Rend.(%)
1		95%	4		87
2		95%	5		94
3		95%	6		90

En la literatura se encuentran reportes de ciclaciones catalizadas con AuCl<sub>3</sub> de  $\alpha$ -aminoalenos **65 a–c** para dar las correspondientes pirrolinas **66 a–c** (Esquema 19).<sup>63</sup> Más tarde, se observó que las aminas libres **67a** (R=H) proporcionan buenos rendimientos de los productos **68a** manteniendo la quiralidad, no obstante requieren largos tiempos de reacción, mientras que las aminas *N*-protegidas **67b–c** (R=Ms o Boc) condujeron a la formación de los compuestos **68b–c** en menor tiempo de reacción y con una baja transferencia de quiralidad, lo cual puede deberse a la epimerización parcial del aleno en la presencia del catalizador de oro (Esquema 20).<sup>64</sup> Además se establecieron rutas regio- y estereoselectiva para la obtención de diferentes heterociclos quirales tales como *N*-hidroxi-3-pirrolina **70**, y 4,5-dihidroisooxazole **72** mediante cicloisomerización catalizada por oro (AuCl<sub>3</sub> y AuCl) de derivados de hidroxilamina alénicas **69** y **71**, respectivamente (Esquema 21).<sup>65</sup>



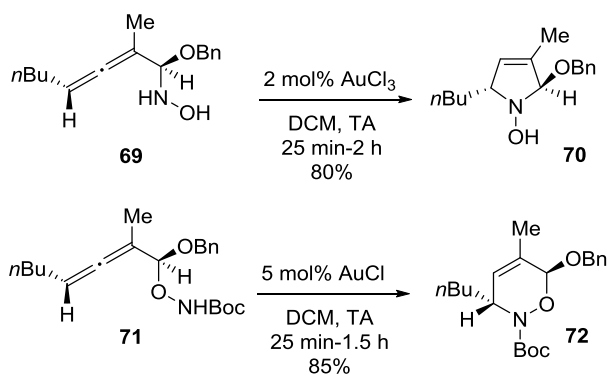
**65a-**  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Bn}$  (dr = 90:10)      **66a-** 71% (dr = 90:10)  
**65b-**  $R^1 = n\text{Hex}$ ,  $R^2 = \text{TBS}$  (dr = 85:15)      **66b-** 82% (dr = 85:15)  
**65c-**  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{TBS}$  (dr = >99:1)      **66c-** 79% (dr = >99:1)

**Esquema 19:** Ciclaciones catalizadas con  $\text{AuCl}_3$  de  $\alpha$ -aminoalenos.



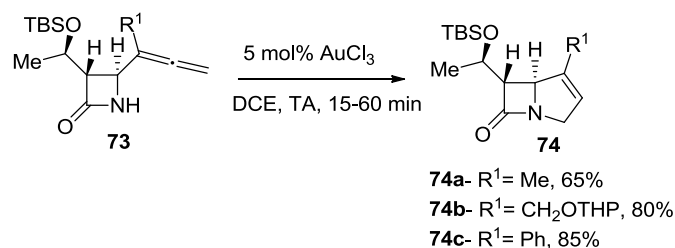
**68a-**  $R = \text{H}$ , 5 d, 74% dr = >99:1  
**68b-**  $R = \text{Ms}$ , 0.5 h, 77% dr = 94:6  
**68c-**  $R = \text{Boc}$ , 0.5 h, 69% dr = 46:54

**Esquema 20:** Ciclaciones catalizadas con  $\text{AuCl}_3$  de  $\alpha$ -aminoalenos.



**Esquema 21:** Cicloisomerización catalizada por oro de derivados de hidroxilamina alénicas.

Por otra parte, el catalizador  $\text{AuCl}_3$ , es capaz de efectuar la hidroaminación de derivados de 4-(1-alenil sustituido)-2-azetidinona **73**, con el objeto de obtener las  $\beta$ -lactamas bicíclicas **74a–c** (Esquema 22).<sup>66</sup>

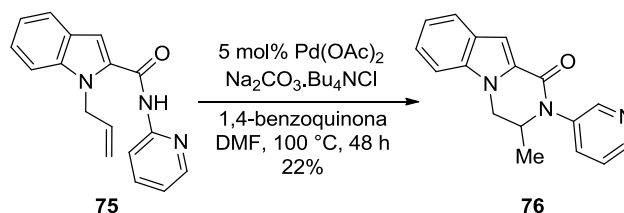


**Esquema 22:** Obtención de β-lactamas bicíclicas mediante cicloadición catalizada con oro.

### 1.2.2.3. Adición a alqueno:

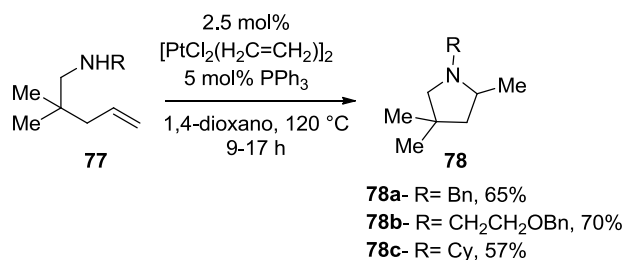
La adición de *N* a alquenos catalizada por metales de transición, ha recibido mucha atención como una vía potencialmente conveniente para la síntesis de heterociclos nitrogenados saturados. Esta transformación es significativamente más difícil que la hidroaminación de alquinos y alenos, aunque es muy importante desde un punto de vista de la industria. Aquí se resume el uso de algunos metales de transición en unos pocos ejemplos.

El grupo de Abbiati reportó una amidación intramolecular catalizada por Pd de 1-alil-2 indolcarboxamida **75** para dar el compuesto **76** (Esquema 23).<sup>67</sup>



**Esquema 23:** Cicloadición intramolecular a alqueno.

Por otra parte, Pt(II) es capaz de efectuar la hidroaminación de amino olefinas **77** para formar heterociclos nitrogenados **78a–c** (Esquema 24).<sup>68</sup>



#### Esquema 24: Hidroaminación de amino olefinas.

En el año 2006, Che y colaboradores reportaron un estudio en donde investigaron la actividad de la combinación de diferentes catalizadores de oro y AgOTf en la hidroaminación intramolecular de distintas tosilamida **79**. De este análisis se concluyó que AgOTf, (PPh<sub>3</sub>)AuCl, y AuCl<sub>3</sub>/AgOTf fallaron para dar el producto deseado **80**. No obstante, durante el uso de una combinación de 5 mol% de (PPh<sub>3</sub>)AuCl/AgOTf como catalizador en tolueno, el producto de hidroaminación **80** se formó en un rendimiento casi cuantitativo, bajo condiciones térmicas. A continuación se citan algunos ejemplos (Tabla 6).<sup>69</sup>

**Tabla 6:** Adición de *N* nucleofílico a alquenos catalizada por Au/Ag.

Entrada	Sustrato 79	Tiempo	Producto 80	Rend.(%)
1		12		99
2		24		95
3		48		99
4		72		95
5		48		88



### 1.2.3. Adición de Oxígeno nucleofílico a enlaces múltiples C-C:

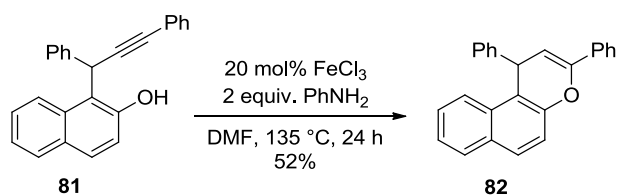
La adición de oxígeno nucleofílico a alquinos, alenos, y alquenos, catalizados por metal de transición es uno de los temas más interesantes y atractivos de la química orgánica. Esta reacción de simplicidad fundamental representa el proceso más átomo-eficiente para la formación de ésteres de vinilo, lactonas, enol éteres cíclicos, ésteres alílicos, y éteres alílicos, que son bloques de construcción importantes en la síntesis orgánica. En consecuencia, el desarrollo de reacciones de hidroalcoxilación e hidrocarboalcoxilación catalizadas por metales de transición ha recibido mucha atención en las últimas décadas.

#### 1.2.3.1. Adición de oxígeno nucleofílico del tipo RO-H:

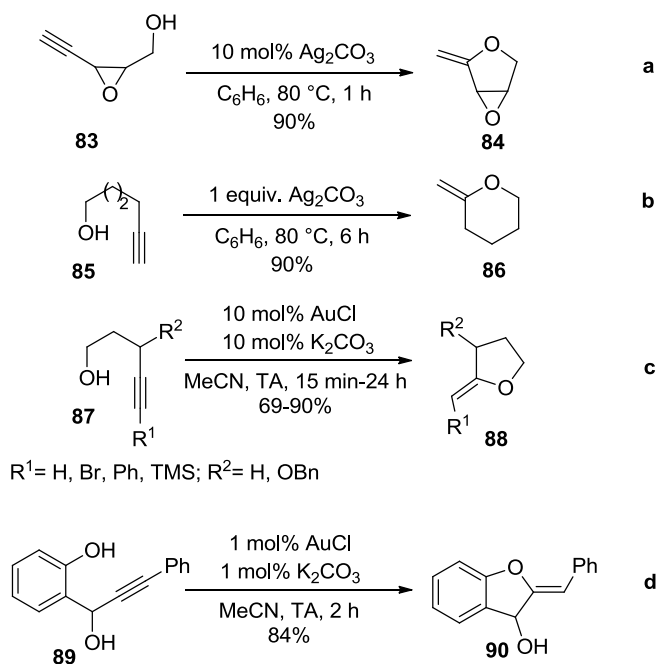
##### 1.2.3.1.1. Adición a alquinos:

Existen numerosos ejemplos en la literatura de adición nucleofílica de oxígeno provenientes de alcoholes a enlaces múltiples C-C, a continuación se presenta un breve resumen en donde se detallan distintos tipos de condiciones y catalizadores.

Es conocido el empleo del catalizador  $\text{FeCl}_3$  en presencia de anilina para producir la hidroalcoxilación de alquinos (Esquema 25).<sup>70</sup> Por otra parte, Pale y Chuche investigaron una reacción similar empleando  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  como catalizador, con el objeto de obtener 2-metilen-oxalanos (Esquema 26a y 26b).<sup>71</sup> Mas adelante, ellos descubrieron que la combinación de  $\text{AuCl}$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  resultó ser un eficiente sistema catalítico para este tipo de reacciones (Esquema 26c).<sup>72</sup> La principal ventaja de este método sobre el anterior es que alquinos internos también ciclan de manera eficiente bajo las condiciones de reacción y la utilidad de este protocolo quedó demostrado en la síntesis de auronas (Esquema 26d).<sup>73</sup>

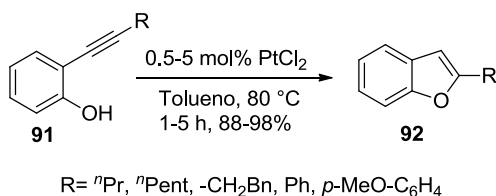


**Esquema 25:** Hidroalcoxilación de alquinos catalizada con  $\text{FeCl}_3$ .



**Esquema 26:** Hidroalcoxilación de alquinos.

En el año 2005, Fürstner y Davies han descrito una hidroalcoxilación intramolecular catalizada por  $\text{PtCl}_2$  de *O*-alquinil fenoles **91** para proporcionar benzofuranos **92** (Esquema 27).<sup>74</sup> El protocolo es aplicable para alquinos internos con sustituyentes alifáticos y aromáticos con grupos donores o aceptores de electrones.

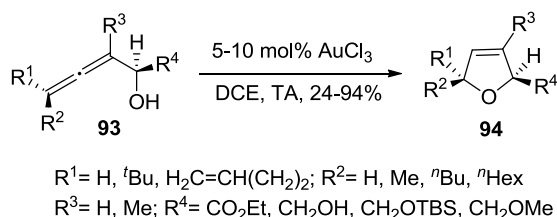


**Esquema 27:** Hidroalcoxilación intramolecular catalizada por  $\text{PtCl}_2$  de *O*-alquinil fenoles.

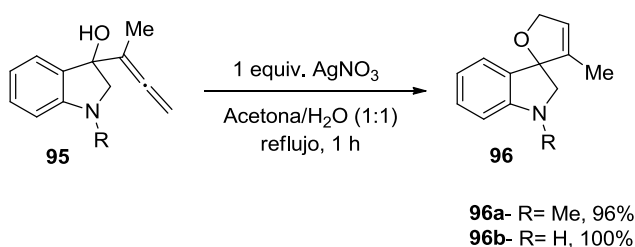
### 1.2.3.1.2. Adición a alenos:

Desde el descubrimiento inicial de la hidroalcoxilación intramolecular catalizada por base de alenos llevada a cabo por el grupo de investigación de Benz en 1959, extensos estudios en una variedad de sustratos empleando distintos catalizadores de metales de transición, han dado lugar a una serie de adiciones intramoleculares de O-nucleófilos a alenos.

En el año 2001, Hoffmann–Röder y Krause reportan una hidroalcoxilación intramolecular de  $\alpha$ -hidroxialenos **93**, catalizada por  $\text{AuCl}_3$ , obteniendo 2,5-dihidrofuranos **94** (Esquema 28).<sup>75</sup> En este protocolo se puede observar la alta tolerancia de grupos funcionales. Una ruta similar, utilizada para sintetizar oxiindoles espirocíclicos, fue desarrollada utilizando una cantidad estequiométrica de  $\text{AgNO}_3$  (Esquema 29).<sup>76</sup>



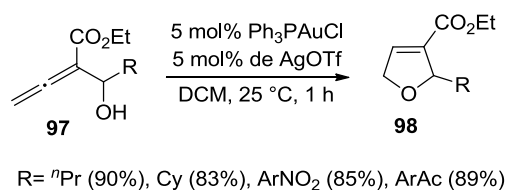
**Esquema 28:** Hidroalcoxilación intramolecular de  $\alpha$ -hidroxialenos.



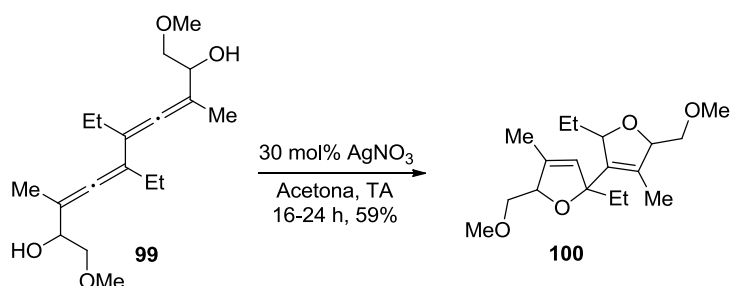
**Esquema 29:** Síntesis de oxiindoles espirocíclicos mediante hidroalcoxilación intramolecular.

Además, se ha llevado a cabo la síntesis de 2-alkil-3-etoxicarbonil-2,5-dihidrofuranos **98** usando 5 mol% de  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  y 5 mol% de  $\text{AgOTf}$  en DCM a partir de ésteres hidroxialénicos **97** (Esquema 30).<sup>77</sup> Del mismo modo, Krause y colaboradores estudiaron la ciclación de bis ( $\alpha$ -hidroxialenos) conjugados **99**

bajo la influencia de un catalizador de plata para obtener el bis (2,5-dihidrofurano) **100** (Esquema 31).<sup>78; 79</sup>



**Esquema 30:** Cicloadición a alenos catalizada con oro.


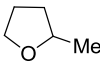
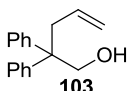
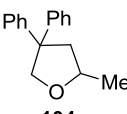
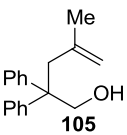
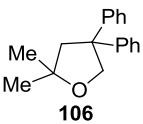
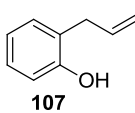
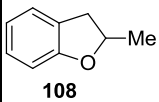
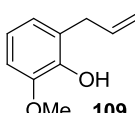
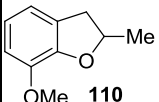


**Esquema 31:** Ciclación de bis ( $\alpha$ -hidroxialenos) conjugados catalizada con plata.

#### 1.2.3.1.3. Adición a alquenos:

Existen pocos ejemplos en la literatura de hidroalcoxilación de olefinas no activadas catalizadas por metales de transición. En la siguiente tabla se resumen algunas condiciones empleadas para este tipo de reacción.

**Tabla 7:** Adición de O-nucleofílico a alquenos catalizada por metales de transición.

Entrada	Sustrato	Catalizador	Solvente	T.°C	Tiempo. (h)	Producto	Rend. (%)
1	 101	5 mol% AgOTf	DCE	83	15	 102	96 <sup>80</sup>
2	 103	10 atom% Au/PVP(1.3)	DMF/H <sub>2</sub> O	50	16-24	 104	87 <sup>81</sup>
3	 105	10 mol% FeCl <sub>3</sub> 30 mol% AgOTf	DCE	80	0.5	 106	94 <sup>82</sup>
4	 107	4 mol% RuCl <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O 12 mol% AgOTf	CH <sub>2</sub> CN	80	24	 108	61 <sup>83</sup>
5	 109	5 mol% Cu(OTf) <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	60	48	 110	76 <sup>84</sup>

### 1.2.3.2. Adición de oxígeno nucleofílico de tipo R-(CO<sub>2</sub>H):

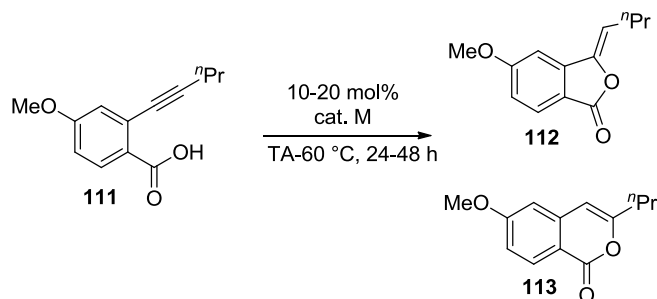
#### 1.2.3.2.1. Adición a alquinos:

La adición nucleofílica de oxígeno proveniente de ácidos carboxílicos a alquinos no activados, es una reacción muy estudiada y se ha convertido en una poderosa herramienta para la obtención de heterociclos oxigenados.

En la literatura existen numerosos ejemplos los cuales involucran distintas condiciones de reacción y el empleo de diferentes metales de transición para efectuar la hidrocarboxilación de alquinos no activados; no obstante solo analizaremos unos pocos ejemplos.

En el año 2000, Bellina y colaboradores reportaron la hidrocarboxilación intramolecular catalizada con AgNO<sub>3</sub> del ácido 2-(1-alquínil)benzoico **111**, para producir (Z)-3(1-alquilideno)ftalida **112** y la isocumarina 3-sustituida **113**.

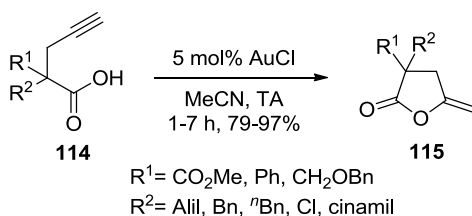
Además ellos informan una regioselectividad (endo/exo) opuesta al llevar a cabo la misma reacción con polvo de Ag como catalizador en DMF (Esquema 32).<sup>85</sup>



Cat. M	Solvente	118:119	Rend.(%)
AgNO <sub>3</sub>	Acetona	3:97	81
Ag	DMF	86:14	54

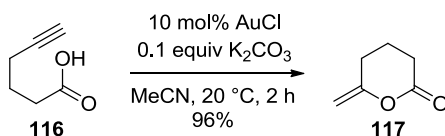
**Esquema 32:** Hidrocarboxilación intramolecular catalizada con plata.

Por otra parte, este tipo de reacciones pueden llevarse a cabo mediante el empleo de catalizadores de oro, por ejemplo: el ácido alquínil sustituido **114** fue ciclado eficientemente a la correspondiente lactona mediante el empleo de 5 mol% de AuCl en acetonitrilo a temperatura ambiente (Esquema 33).<sup>86; 87</sup>



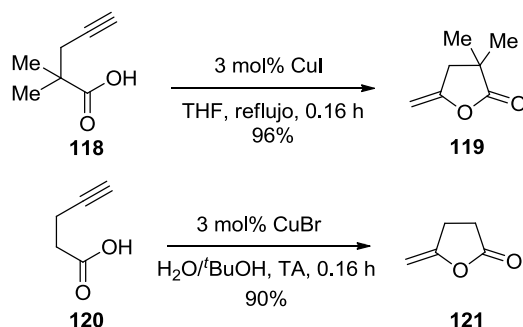
**Esquema 33:** Hidrocarboxilación intramolecular catalizada con oro.

Como se mencionó anteriormente, la mezcla catalítica AuCl–K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, resultó ser muy efectiva para efectuar reacciones de ciclación en donde intervienen oxígeno como nucleófilo (Esquema 34).<sup>88</sup>



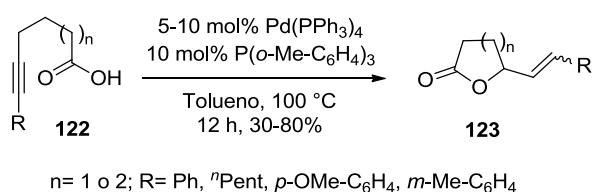
**Esquema 34:** Cicloadición intramolecular utilizando la mezcla catalítica AuCl–K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Además en la literatura encontramos que el Cu es capaz de efectuar reacciones de este tipo (Esquema 35).<sup>89; 90</sup>

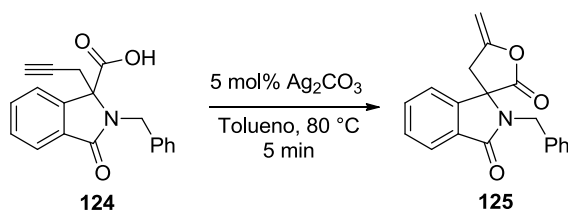


**Esquema 35:** Hidrocarboxilación intramolecular catalizada con cobre.

Yamamoto y colaboradores reportaron la ciclación intramolecular catalizada por paladio de los ácidos alquinoico **122** para dar las lactonas de 5 y 6 miembros **123** con rendimientos moderados (Esquema 36).<sup>91</sup> La síntesis de la lactona **124** se llevó a cabo con un buen rendimiento utilizando 5 mol% de  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  en DCM a partir del ácido alquínil-carboxílico **125** (Esquema 37).<sup>92</sup>



**Esquema 36:** Ciclación intramolecular catalizada por paladio de ácidos alquinoicos.

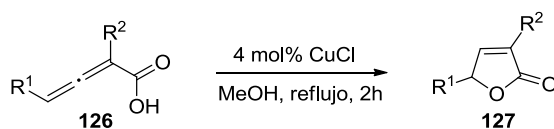


**Esquema 37:** Ciclación intramolecular catalizada por plata.

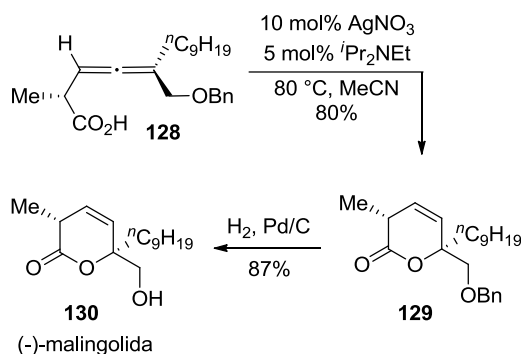
### 1.2.3.2.2. Adición a alenos:

La adición nucleofílica de oxígeno proveniente de ácidos carboxílicos a alenos no activados no ha sido muy estudiada. En el año 2001, el grupo de investigación de Ma, demostró que este tipo de reacciones pueden llevarse a cabo bajo catálisis con CuCl, produciendo la ciclación de los derivados ácidos 2,3-alenil carboxílicos **126** (Esquema tabla 8).<sup>93</sup> Por otra parte, quedó demostrado en la literatura que las reacciones de hidrocarboxilación de alenos pueden efectuarse con catalizadores de Ag, de hecho este tipo de ciclación se ha utilizado como paso clave en la síntesis del producto natural (-)-malingolida (Esquema 38).<sup>94</sup>

**Tabla 8:** Hidrocarboxilación intramolecular de alenos de ácidos carboxílicos catalizada por Cu.



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend.(%)
1	Ph	Me	95
2	<sup>n</sup> Hex	Me	85
3	Me	<sup>n</sup> Pr	77
4	Ph	Alilo	96
5	1-Naftil	<sup>n</sup> Pr	96

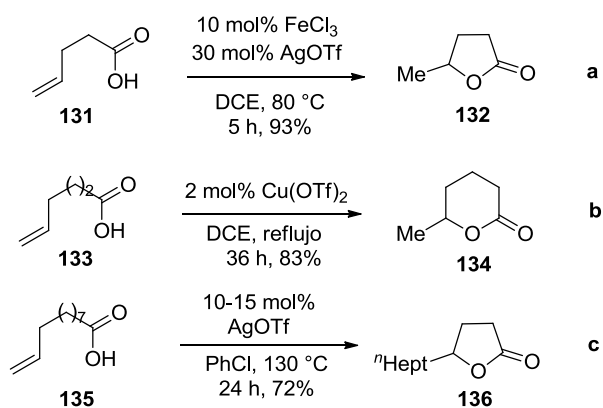


**Esquema 38:** hidrocarboxilación de alenos catalizada con plata.



### 1.2.3.2.3. Adición a alquenos:

Las reacciones que involucran la adición nucleofílica de oxígeno proveniente de ácidos carboxílicos a alquenos, pueden llevarse a cabo con distintos metales de transición, por ejemplo se sabe que el  $\text{FeCl}_3$  (Esquema 39a),<sup>95</sup>  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (Esquema 39b)<sup>96</sup> y  $\text{AgOTf}$  (Esquema 39c),<sup>97</sup> son utilizados para este tipo de transformaciones.

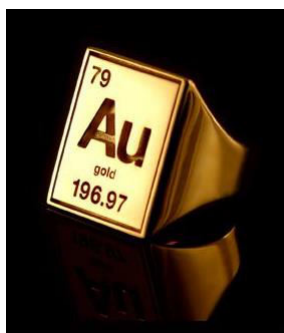


**Esquema 39:** hidrocarboxilación de alquenos.

## 1.3. Introducción a la catálisis aúrica:

### 1.3.1. Aspectos generales:

El oro es conocido por el hombre desde la prehistoria, ha estado presente en la historia desde hace más de 7000 años, como demuestran los adornos de tumbas egipcias y griegas. El símbolo Au viene del latín 'aurum'. Es un metal de color amarillo, blando y maleable, muy resistente a la acción química de los oxidantes. Se disuelve sólo en el agua regia. El oro puro es el más maleable y dúctil de todos los metales. Es el elemento de número atómico 79 y su configuración electrónica es  $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$ , que se dispone en el grupo 11 de la tabla periódica, al igual que el cobre y la plata, no obstante la reactividad química del oro es muy diferente a la de estos elementos. (Figura 4).



**Figura 4:** El oro en la tabla periódica.

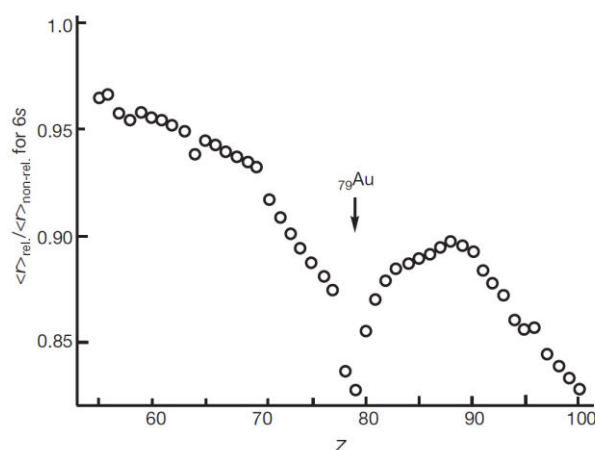
### 1.3.2 Efectos relativistas:

La reactividad tan característica del oro, en comparación con otros elementos del mismo grupo, se justifica en gran parte por los llamados *efectos relativistas*. Debido al gran tamaño de su núcleo, los orbitales *s* y en menor medida los orbitales *p* se encuentran contraídos, ubicando a los electrones que ocupan dichos orbitales más cercanos al núcleo, lo que conduce a una disminución de energía (LUMO relativamente bajo), mientras que los orbitales *d* y *f*, que se encuentran apantallados por los orbitales contraídos, se hayan expandidos. Como resultado, el orbital 6s se contrae y se estabiliza.<sup>98</sup>

Pyykkö y colaboradores realizaron cálculos sobre la contracción relativa de los orbitales 6s del oro elemental en comparación con los otros metales situados alrededor del mismo en la tabla periódica, notando que este efecto es claramente mucho más marcado para este elemento que para los restantes (Figura 5).<sup>99</sup>

Algunas de las consecuencias de los efectos relativistas son:

- El color característico del oro (rojo a amarillo brillante), correspondiente a la transición desde el orbital  $5d$  al  $6s$ .
- En diferentes complejos el Au(I) posee menor radio covalente que la Ag(I), formando enlaces covalentes más cortos y más fuertes (debido a la contracción del orbital  $6s$ ).
- Elevada energía de ionización, responsable de la gran estabilidad del oro metálico.
- El Au(I) forma complejos lineales coordinando sólo con dos ligandos.
- La desestabilización de los orbitales  $5d$  justifica la facilidad de la formación del catión Au(III) (estado de oxidación prácticamente ausente para Ag) y la estabilización del orbital  $6s$  justifica la existencia del Au(-I) (estado desconocido para Ag), por incremento de la afinidad electrónica.
- Las especies de oro de capa cerrada  $5d^{10}$  no son inertes sino que forman uniones con diferentes elementos o con otro átomo de oro; esta última propiedad es conocida como atracción aurofílica o aurofilia.



**Figura 5:** Contracción relativística de la capa 6s en los elementos Cs ( $Z= 55$ ) a Fm ( $Z= 100$ ).

Estudios teóricos indican que las especies metálicas de oro tienen los electrones 5*d* retenidos con mayor energía que, por ejemplo, los electrones 3*d* del Cu. La aparente estabilidad redox de los complejos de Au(I) en condiciones ambientales permite el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos que eviten los típicos ciclos de adición oxidativa/eliminación reductiva, los cuales son frecuentes en catálisis con metales de transición tardíos. Desde el punto de vista de la química verde, este metal es sumamente atractivo ya que se podría aprovechar la supuesta insensibilidad del Au a las condiciones acuosas, para desarrollar una serie de reacciones con agua o alcoholes como disolvente.<sup>100</sup>

### 1.3.3 El oro en química orgánica:

En el pasado se creía que el oro era un metal inactivo,<sup>101; 102</sup> sin embargo numerosas reacciones catalizadas por este metal han sido cada vez más comunes en la literatura notándose un incremento exponencial de las publicaciones basadas en catálisis homogénea por oro en las últimas 2 décadas.<sup>103; 104; 105</sup>

Las entalpías de formación calculadas de los complejos formados entre un alquino y diferentes electrófilos (ácidos de Brønsted, yodo, compuestos de yodonio, oro y complejos de plata) confirman que las energías de enlace de los complejos formados con catalizadores de oro son los más fuertes, por lo que el oro puede ser considerado como uno de los activadores más potentes de un

triple enlace carbono-carbono. Al respecto, el oro se ha revelado como alquínofílico, pero no como oxófilo como la mayoría de los ácidos de Lewis. Esto trae una verdadera ventaja para los químicos en el sentido de que, oxígeno, agua y alcoholes son a menudo bien tolerados en reacciones catalizadas por oro, en contraste con los ácidos de Lewis y otros metales de transición que son más sensibles al aire y a la humedad.<sup>106; 107</sup>

Sin embargo, esta superioridad del oro para inducir la  $\pi$ -activación no es el único factor responsable de su actividad y eficacia, sino también la buena compatibilidad con diferentes grupos funcionales que se ha evidenciado en una serie de reacciones importantes.

En acuerdo con estas premisas, la catálisis con oro se ha utilizado como el paso clave en la síntesis de productos naturales y como una poderosa herramienta para reacciones en cascada o reacciones tipo dominó.<sup>108; 109</sup>

Además de esto, es importante señalar que los intermediarios involucrados en las transformaciones catalizadas por oro no son del tipo carbocatión o carbenoide, por lo que conduce a una selectividad del producto bien controlada.<sup>106; 107</sup> Una característica adicional es que el enlace carbono-oro es lábil, por lo que generalmente sufren proto-deauración pero no son susceptibles a la  $\beta$ -hidruro eliminación, que es algo que con frecuencia ocurre en otras reacciones catalizadas con metales de transición como paladio. Esto también contribuye a aumentar la selectividad del producto para ciertas reacciones.

Además, las reacciones catalizadas por Au a menudo pueden ocurrir de manera eficiente con oro en estado de oxidación +1 y +3.<sup>110</sup> En muchas transformaciones, los catalizadores de oro no necesitan ningún otro ligando para ejercer su actividad catalítica, siendo activo en muy pequeñas cantidades.

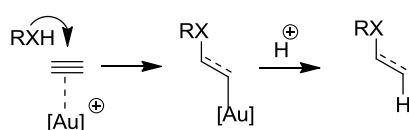
Con respecto a las reacciones redox, es importante notar que a pesar de que los dos estados de oxidación del oro (Au(I) y Au(III)), son estables, hay pocos ejemplos en los que Au(I) participa en procesos redox en los que se termina oxidando a Au(III). De hecho, el alto potencial de oxidación de Au(I) a Au(III), hacen que estos catalizadores sean estables al aire. Además, se ha

reportado que el oro puede sustituir al paladio en reacciones en las que están implicados ciclos catalíticos redox, tales como reacciones de acoplamiento de C-C, incluso soportados sobre soportes sólidos.

Más allá de todos estos beneficios químicos, el oro es más abundante que el platino, paladio, rodio, y otros metales que se utilizan en gran medida como catalizadores, también hay que destacar que se utiliza en pequeñas cantidades, además de su elevada producción en las minas cada año, lo cual constituye un incentivo para utilizar el oro en lugar de Pt o Rh.<sup>111</sup>

El oro es un metal de transición “blando” que muestra una alta afinidad electrofílica por alquinos, haciéndolos susceptibles de un ataque nucleofílico por heteroátomos como O, S o N. Si el ataque es intramolecular, generalmente se producen heterociclos de cinco y seis miembros, mediante reacciones de ciclación (*5-endo-dig*; *5-exo-dig*; *6-endo-dig* y *6-exo-dig*).

La adición nucleofílica a enlaces múltiples C-C (alquinos, alenos y en menor medida alquenos) es, sin duda, la reacción más común donde se aplican los catalizadores de oro. El principal mecanismo de catálisis de oro por activación de enlaces insaturados y posterior ataque nucleofílico, se detalla en el esquema 40. La expresión [Au] es utilizada para representar a la especie de oro que está participando de la catálisis cuya estructura exacta muchas veces es desconocida. Generalmente el paso final es una protodeauración.<sup>106</sup>

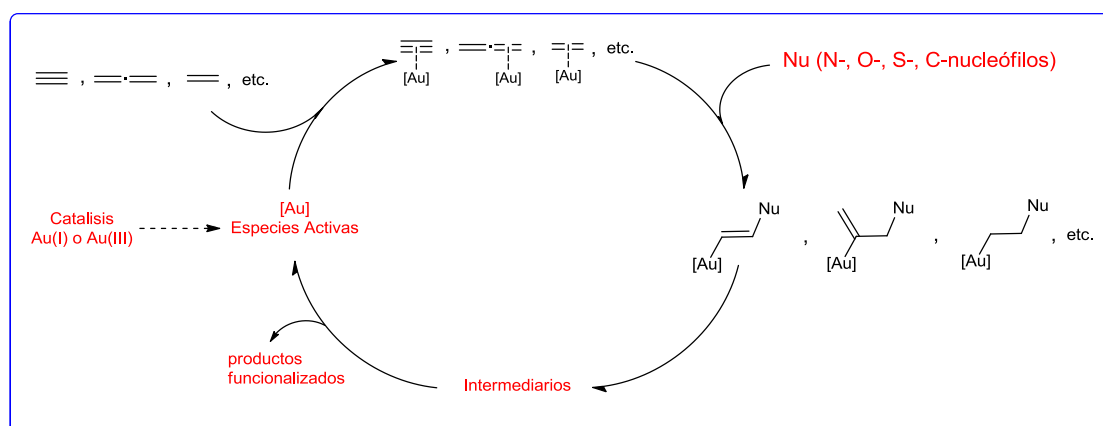


**Esquema 40:** Principal mecanismo de catálisis por oro por activación de enlaces insaturados y posterior ataque nucleofílico.

### 1.3.4 Tipos de reacciones que implican catalizadores de oro homogéneos. Mecanismo general.

Aunque existen muchos tipos de transformaciones catalizadas por complejos homogéneos de oro, la gran mayoría de ellas proceden a través de mecanismos muy similares que implican la activación de un sistema  $\pi$  (típicamente un alquino, un aleno, o alqueno) hacia el ataque de un nucleófilo.

Un mecanismo general para estas transformaciones se da en el esquema 41. El primer paso es siempre la formación de las especies activas del catalizador. Si bien los precatalizadores (típicamente los complejos Au(I) o Au(III)) son compuestos bien definidos, la naturaleza exacta de la especie activa no es del todo conocida.<sup>112</sup> Se necesitan más investigaciones para proporcionar una respuesta definitiva en esta materia. Esta es la razón por la cual la especie activa del catalizador se denota como [Au] como ya hemos mencionado.



**Esquema 41:** Mecanismo general de la catálisis áurica.

El siguiente paso es la coordinación selectiva de [Au] en el sistema  $\pi$ , que hace que este enlace múltiple sea más electrofílico y lo active para el ataque nucleofílico. El grupo nucleófilo puede ser nitrogenado (aminas, iminas, etc.), oxigenado (alcoholes, éteres, epóxidos, aldehídos, cetonas, ésteres, etc.), sulfurado (tioles, etc.) o conteniendo carbonos nucleofílicos (alquenos, alquinos, arios, enoles, enaminas, etc.). Además el mismo, puede atacar de una manera inter o intramolecular.

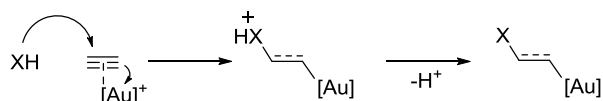
Son posibles varios reordenamientos, transposiciones, fragmentaciones, eliminaciones o ataques nucleofílicos adicionales. Las diferencias energéticas entre las diversas vías son a menudo bastante pequeñas, lo que hace que sean difíciles de predecir, pero también hace que la química del oro sea tan rica. El paso final es siempre la regeneración de las especies activas y la formación de productos finales. Esto ocurre por lo general por protodeauración a partir de los intermedios orgánico-Au, aunque alternativamente otros electrófilos se pueden utilizar para atrapar estos derivados o eliminaciones directas pueden tomar lugar.

Puede observarse que las especies de oro catiónicas exhiben escasa predisposición a participar de ciclos catalíticos clásicos basados en adición oxidativa y eliminación reductiva. Sin embargo, es justamente esta tendencia la que permitió al oro encontrar nuevas perspectivas de catálisis.

#### 1.3.4.1 Ataques de heteroátomos a alquinos.

- **Heteroátomo nucleofílico simple.**

El caso más simple es aquel en donde el heteroátomo presenta una hibridación  $sp^3$  y contiene un átomo de hidrógeno. Se produce un ataque *anti* resultando en la formación de una especie intermediaria de oro y generándose la pérdida de un protón (Esquema 42).



**Esquema 42:** ataque nucleofílico de un heteroátomo con hibridación  $sp^3$  que contiene un átomo de hidrógeno (XH)

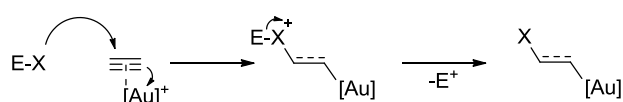
Aunque el intermedio de oro puede evolucionar de distintas maneras, muy a menudo se somete a una protodeauración inmediata, dando el producto trans correspondiente a la adición formal del grupo XH al enlace C-C insaturado.

Varios nucleófilos pueden reaccionar de esta manera, incluyendo agua, alcoholes, amoníaco, aminas primarias o secundarias, tioles, amidas primarias



y secundarias e incluso ácidos carboxílicos. Los ataques intermoleculares conducen a la formación de diferentes cetonas, enol éteres, cetales, enaminas o iminas. En el caso de ataques intramoleculares, normalmente se obtienen diferentes heterociclos, dependiendo de las sustituciones presentes en el sustrato y del tamaño y naturaleza del linker que une el enlace C-C insaturado y el grupo nucleofílico. Los ataques 5-endo, 5-exo y 6-exo son, con mucho, los más favorables y requieren por lo general condiciones muy suaves.

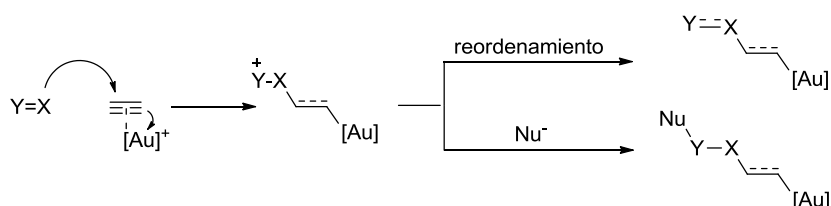
Un tipo de transformación muy similar, implica heteroátomos con hibridación  $sp^3$  sustituidos con un grupo electrofílico (Esquema 43). En este caso, el ataque *anti* es seguido por la fragmentación del resto electrofílico.



**Esquema 43:** ataque nucleofílico de un heteroátomo con hibridación  $sp^3$  que contiene un grupo electrofílico

- **Heteroátomo nucleofílico con hibridación  $sp^2$ .**

Otro tipo de transformación involucra la presencia de heteroátomos con hibridación  $sp^2$ , por ejemplo los grupos carbonilo e imino. Luego del ataque inicial *anti*, se puede generar un reordenamiento o un segundo ataque nucleofílico (Esquema 44)

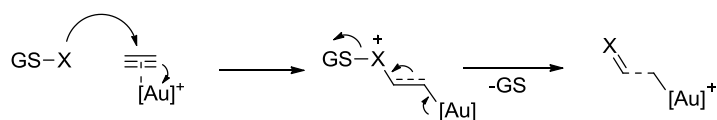


**Esquema 44:** Ataque nucleofílico de heteroátomo con hibridación  $sp^2$  ( $Y=X$ )

De particular interés es la versión intramolecular de esta transformación, la cual es muy utilizada para la síntesis de un gran número de heterociclos, los ataques más comunes son 5-*endo*, 5-*exo* y 6-*exo*.

- **Heteroátomos nucleofílicos que contienen un grupo saliente.**

Otra transformación de interés es aquella que involucra heteroátomos nucleofílicos que contiene un grupo saliente. Luego del ataque *anti*, la posterior pérdida asistida por oro del grupo saliente conduce a la formación de un intermediario carbenoide de oro no clásico que puede evolucionar de varias maneras (Esquema 45).



**Esquema 45:** Ataque nucleofílico de heteroátomo conteniendo un grupo saliente (GS-X)

#### 1.4. Objetivos generales.

Como ya se ha mencionado, las reacciones mediadas por metales de transición se han establecido en la última década como una herramienta fundamental dentro de las estrategias de síntesis orgánica, siendo especialmente importantes para la formación de enlaces C-C y C-X. Es importante destacar, que en el caso de reacciones intramoleculares, es posible obtener anillos heterociclos, los cuales son los bloques de construcción fundamental para el diseño y desarrollo de nuevos fármacos.

Idealmente, las condiciones de reacción a desarrollar deberán ser robustas para llevar a cabo transformaciones nuevas y otras ya existentes en el contexto de la química medicinal. Las cualidades que buscamos para estas reacciones son: que sean aplicables a síntesis en paralelo, que utilicen reactivos fácilmente disponibles, que ocurran con alto rendimiento, que permitan transformar un amplio espectro de sustratos, que sean confiables, que tengan un tratamiento simple y fácil purificación y que no requieran condiciones extremas de temperatura ni la exclusión rigurosa de oxígeno y la humedad.

En virtud de lo anteriormente mencionado, nuestro proyecto se basa en los siguientes objetivos:

- Desarrollar nuevas estrategias sintéticas y metodologías dirigidas a la preparación de heterociclos de cinco y seis miembros que contengan oxígeno y nitrógeno utilizando catálisis organometálica, en especial aplicando la química recientemente desarrollada de los catalizadores homogéneos de oro.
- Utilizar herramientas de química combinatoria en solución y en fase sólida para la obtención de sustratos que contengan múltiples grupos funcionales a partir de materiales de partida asequibles en pocos pasos de reacción.
- Evaluar distintas condiciones de ciclación catalizada con oro sobre estos sustratos polifuncionalizados con el propósito de obtener bibliotecas combinatorias sintéticas (quimiotecas) de distintos esqueletos heterocíclicos.
- Evaluar las distintas estructuras heterocíclicas obtenidas bajo esta metodología frente a diferentes objetivos biológicos.



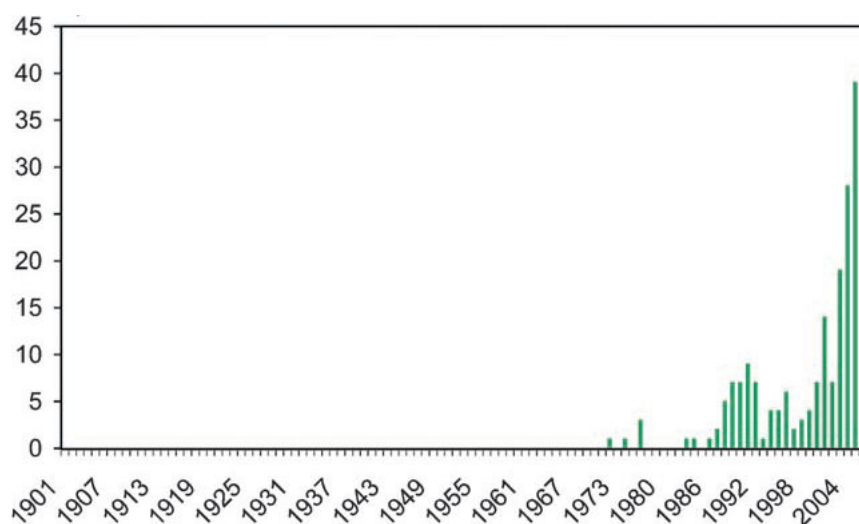
# **CAPÍTULO 2:**

***SÍNTESIS DE HETEROCICLOS EN  
SOLUCIÓN EMPLEANDO  
CATÁLISIS CON ORO.***



## 2.1. Introducción:

La catálisis homogénea con oro ha surgido como una poderosa herramienta para llevar a cabo una diversa gama de transformaciones químicas.<sup>106; 110; 111; 113; 114</sup> Como ya hemos mencionado en la introducción general de esta tesis, durante mucho tiempo se creyó que el oro era un metal inactivo,<sup>101; 102</sup> y por esta razón sólo se evidencian unas pocas publicaciones dispersas sobre el tema antes del año 2000.<sup>104</sup> La literatura comenzó a cambiar desde la aparición de los trabajos reportados por Teles<sup>115</sup> y Hashmi,<sup>116; 117</sup> y desde entonces el número de publicaciones sobre la catálisis homogénea con oro ha aumentado exponencialmente (Figura 6). Hoy en día, debido al alto grado de desarrollo alcanzado, la catálisis homogénea con oro tiene una aplicación generalizada en la química orgánica.<sup>101</sup>



**Figura 6:** Número de publicaciones sobre catálisis homogénea con oro desde el año 1990 hasta Mayo del 2006.

El oro es un metal de transición "blando" que tiene la capacidad de coordinarse fuertemente con triples enlaces carbono-carbono, activándolos hacia el ataque de especies nucleófilas.<sup>118</sup> Mientras que las altas energías de unión de los complejos alquino-oro hacen que el oro sea fuertemente alquinofilico; en contraste es menos oxofílico que muchos otros ácidos de Lewis.<sup>118</sup> Estas características hacen que la química del oro sea tolerante tanto al oxígeno como a los protones ácidos, lo que significa que no se requiere una

exhaustiva eliminación del agua y el aire al realizar reacciones químicas catalizadas con oro.<sup>106; 107</sup> Como consecuencia, este tipo de reacciones son fáciles de llevar a cabo y no requieren la utilización de equipos complejos.

Los heteroátomos tales como O, S o N pueden actuar como nucleófilos frente a alquinos activados con oro.<sup>111; 119; 120</sup> En el caso particular de una adición nucleofílica intramolecular, la ciclación puede ocurrir de una manera endo o exo (5-*endo*-dig, 5-*exo*-dig, 6-*endo*-dig y 6-*exo*-dig) para formar anillos heterocíclicos de cinco o seis miembros.<sup>121; 122</sup>

En este capítulo nos enfocaremos en la obtención de heterociclos mediante reacciones de ciclación catalizadas con oro, a partir de aminoácidos sustituidos con alquinos, los cuales pueden obtenerse de forma muy sencilla a partir de materiales de partida económicos utilizando unos pocos pasos de síntesis.<sup>123; 124</sup> Cabe aclarar que en la literatura existen antecedentes de una variedad de heterociclos que fueron sintetizados a partir de aminoácidos utilizando catálisis áurica.<sup>125; 126</sup>

## 2.2. Objetivos del capítulo.

En virtud de las premisas precedentes, los objetivos específicos son:

- Desarrollar una secuencia sintética de pocos pasos hacia la síntesis de alquinil aminoácidos.
- Modular la nucleofilicidad de los distintos heteroátomos presentes en los alquinil aminoácidos mediante la incorporación de diversos grupos protectores.
- Introducir variabilidad en los alquinil aminoácidos a través de reacciones de Sonogashira, a fin de obtener una serie de derivados de distintos alquinos internos.
- Estudiar las cicloisomerizaciones catalizada por oro de alquinil aminoácidos empleando diferentes catalizadores bajo distintas condiciones.

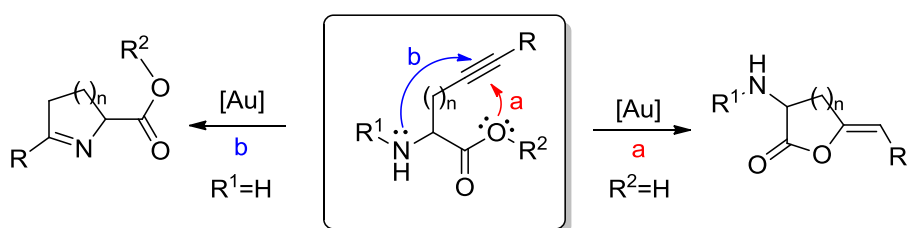


- Generar una biblioteca de heterociclos oxigenados y nitrogenados altamente funcionalizados a través de ciclosomerizaciones catalizadas por oro.
- Evaluar la actividad biológica de los heterociclos obtenidos frente a diferentes objetivos biológicos.

## 2.3. Resultados y discusión.

### 2.3.1. Obtención de heterociclos oxigenados y/o nitrogenados a partir de alquinil aminoácidos utilizando catálisis con oro como reacción clave.

Los alquinil aminoácidos presentan la característica de ser nucleófilos bidentados,<sup>127</sup> ya que poseen dos átomos nucleofílicos, el O y el N, los cuales pueden participar en cicloisomerizaciones intramolecular catalizadas por oro. Con el uso apropiado de grupos protectores sería posible modular la nucleofilicidad del O y el N, pudiéndose obtener dos clases diferentes de heterociclos a partir del mismo intermediario (Figura 7). Dependiendo de las condiciones empleadas, en el caso que el átomo de oxígeno sea el nucleófilo atacante, la cicloisomerización intramolecular catalizada por oro generaría las correspondientes alquiliden lactonas (Ruta a, Figura 7).



**Figura 7:** Posibles modos de cicloisomerización de alquinil aminoácidos.

Por el contrario, si el nucleófilo de estos alquinil aminoácidos es el nitrógeno, la cicloisomerización intramolecular catalizada por oro, generaría los correspondientes heterociclos nitrogenados (Ruta b, Figura 7).

Esta estrategia comprende la utilización de un intermediario común para obtener dos clases distintas de heterociclos y cada uno de éstos con varios puntos de diversidad, maximizando de esta forma la cantidad de estructuras a

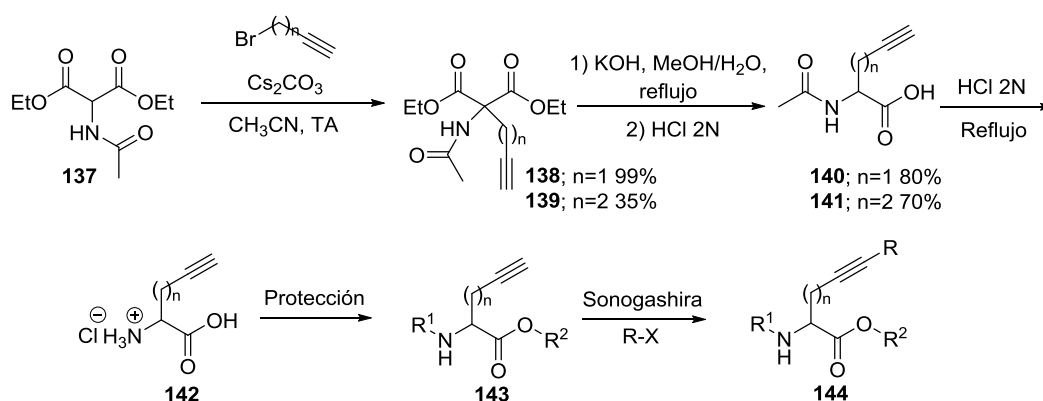
obtener. Esto es por definición síntesis orientada a la diversidad (DOS) cuyo objetivo es sintetizar rápidamente una colección de compuestos que difieren sustancialmente en su estructura molecular. La síntesis orientada a la diversidad representa la síntesis de bibliotecas relativamente pequeñas de moléculas orgánicas que son estructuralmente más complejas, tienen una mayor variedad de esqueletos moleculares, y poseen variaciones estereoquímicas más ricas que las bibliotecas producidas por química combinatoria tradicional.<sup>128</sup>

#### 2.3.1.1. Desarrollo de una secuencia sintética para la obtención de alquinil aminoácidos:

Los alquinil aminoácidos son estructuras muy versátiles que pueden obtenerse en pocos pasos mediante distintos métodos utilizando materiales de partidas económicos,<sup>129; 123; 124</sup> Por ejemplo, existen técnicas de obtención de aminoácidos racemicos no naturales asistida por microondas en solo dos pasos con altos rendimientos y pureza.<sup>130</sup> Por otro lado, existen rutas biocatalíticas<sup>131</sup> o sintéticas<sup>132; 133</sup> destinadas a producir aminoácidos no naturales en forma enantioméricamente pura. Algunos aminoácidos no naturales ópticamente puros pueden ser adquiridos comercialmente.

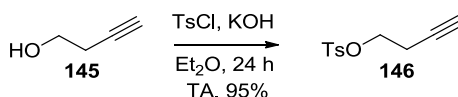
Con el propósito de obtener esta clase de compuestos, planteamos una secuencia sintética a partir del malonato de dietilacetoamida (**137**) con el objeto de generar una serie de alquinil aminoácidos *N*-protegidos (**144**)<sup>123; 129</sup> (Esquema 46). Estos compuestos polifuncionalizados serán los sustratos para el estudio de cicloisomerizaciones catalizadores con oro. El primer paso de la secuencia sintética fue la alquilación del malonato de dietilacetoamida (**137**) usando bromuro de propargilo ( $n=1$ ) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  a temperatura ambiente para obtener el compuesto **138**. Para la obtención del compuesto **139** con  $n=2$ , el cual nos brindaría la posibilidad de obtener heterociclos de 6 miembros, tuvimos que modificar las condiciones en el primer paso debido a la menor reactividad del 4-bromo-1-butino relativo al bromuro de propargilo; bajo estas condiciones se esperaba obtener un rendimiento de alrededor del 70% según estaba indicado en la literatura.<sup>123</sup> Al tratar al compuesto **137** con *t*-BuOK en

dioxano anhidro (secado meticulosamente) y posterior agregado lento del 4-bromo-1-butino se obtuvo un rendimiento pobre del producto alquilado (25%).



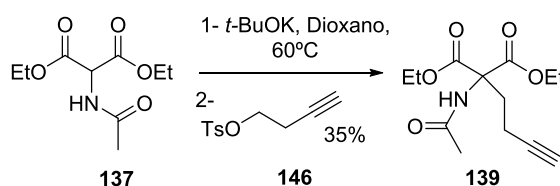
**Esquema 46:** Secuencia sintética general para la obtención de alquil aminoácidos.

Posteriormente, se encontró en la literatura que este tipo de reacciones daban mejor rendimiento con el empleo de alcoholes tosilados en lugar de bromuros, por lo cual se sintetizó el tosilato del 3-butin-1-ol a través de una metodología clásica (Esquema 47).



**Esquema 47:** Síntesis del alcohol tosilado.

Al realizar la reacción siguiendo las condiciones experimentales reportadas se obtuvo un rendimiento más bajo de lo esperado (35%). Al hacer una búsqueda exhaustiva de la literatura encontramos dos reportes que informan rendimientos de alrededor del 30% para esta reacción.<sup>134; 135</sup> En nuestras manos, el mejor rendimiento obtenido fue del 35%, lo cual concuerda con los reportes de Qing Lin<sup>134</sup> y Wang<sup>135</sup> (Esquema 48).



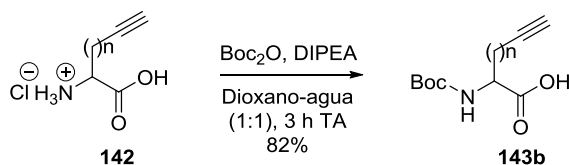
**Esquema 48:** Secuencia sintética para la obtención del compuesto **139**.

Seguidamente, los compuestos **138** y **139** fueron hidrolizados y posteriormente descarboxilados para dar finalmente los ácidos carboxílicos **140** y **141** respectivamente. A continuación, el grupo amino de **140** fue desprotegido por tratamiento con una solución 2 N de HCl a reflujo (Esquema 46). Como se puede observar en las estructuras de los aminoácidos **142**, los mismos nos permiten la posibilidad de incorporar diferentes grupos protectores de los grupos amino y ácido carboxílico y de esta forma regular la nucleofilicidad del nitrógeno y del oxígeno para el posterior ataque nucleofílico intramolecular al alquino.

### 2.3.1.2. Introducción de grupos protectores del nitrógeno de los alquínil aminoácidos.

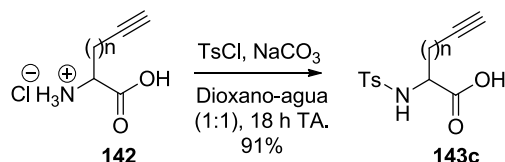
Una vez obtenidos los compuestos **142**, los cuales presentan el grupo amino totalmente desprotegido, decidimos introducir distintos grupos protectores, a parte del acetilo, el cual ya se encuentra en el malonato de dietilacetamida (**137**). Pensamos que era adecuado proteger el grupo amino como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) y tosilo (Ts) y calibrar de esta manera la nucleofilicidad del nitrógeno.

Para la protección como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), se trató al compuesto **142** con Boc<sub>2</sub>O en presencia de DIPEA en una mezcla dioxano-agua como solvente a temperatura ambiente durante 3 horas, para obtener el compuesto **143b** con un rendimiento del 82% (Esquema 49).<sup>123</sup>



**Esquema 49:** Protección del alquínil aminoácido **142** como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

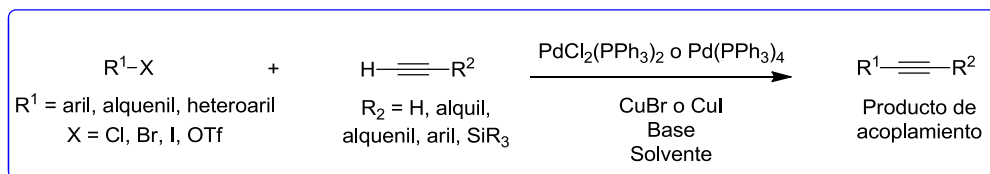
Para la protección con tosilo (Ts), el compuesto **142** se disolvió en dioxano-agua para luego adicionar TsCl y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente para dar el compuesto **143c** con un 91% de rendimiento (Esquema 50).<sup>124</sup>



**Esquema 50:** Protección del alquínil aminoácido **142** como tosilo (Ts).

### 2.3.1.3. Obtención de alquinos internos de derivados de alquínil aminoácidos: Reacción de Sonogashira.

La reacción de acoplamiento cruzado entre alquinos terminales y haluros de arilo o alquénilo promovida por paladio para generar alquinos sustituidos no simétricamente fue reportada por primera vez por Sonogashira y colaboradores en 1975 (Esquema 51).<sup>136</sup>

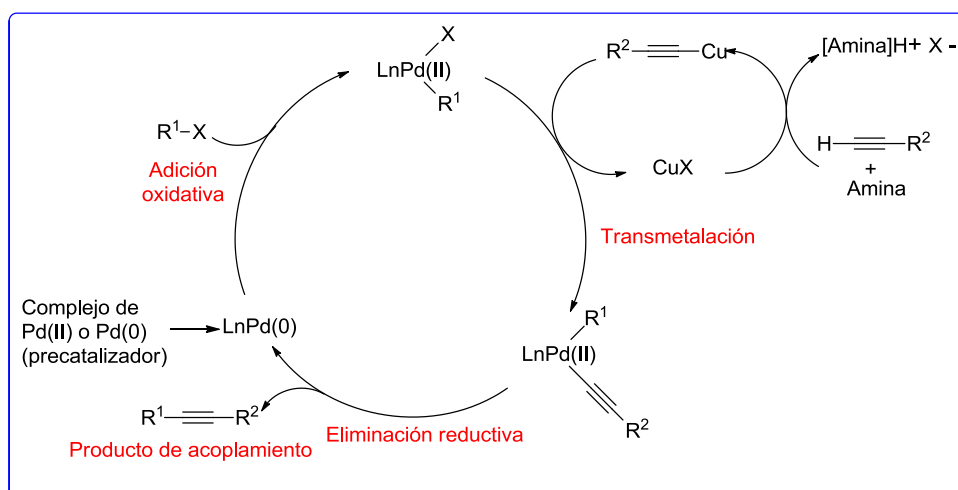


**Esquema 51:** Reacción de Sonogashira.

El orden de reactividad de los haluros de arilos es  $I > Br \gg Cl$  y la reacción permite una gran variabilidad en los grupos sustituyentes del anillo aromático, como así también es posible la existencia de diferentes grupos funcionales en el alquino participante. Las bases utilizadas son aminas tales como  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Et}_2\text{NH}$ ,  $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ , pirrolidina y piridina. Dichas bases pueden ser utilizadas como solvente de la reacción, pero generalmente son incluidas como co-solvente. Entre los solventes que pueden utilizarse en este acoplamiento se encuentran por ejemplo DMF, THF y MeCN. La exclusión de oxígeno del medio de reacción es un factor importante, es por esto que el sistema debe ser purgado perfectamente a fin de remover todo el oxígeno presente en el medio. Por otra parte las condiciones de sequedad no necesitan ser estrictas. Las diferentes características de la reacción de Sonogashira (condiciones de reacción suaves y compatibilidad con amplia variedad de grupos funcionales) la vuelven propicia para los pasos finales en síntesis totales.<sup>137</sup> Además, es una

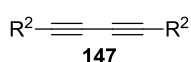
reacción muy versátil que nos permite introducir variabilidad en las moléculas y generar de este modo diversidad.

A continuación se detalla el mecanismo propuesto para el acoplamiento en cuestión (Esquema 52), el mismo procede a través de la ruta esperada de adición oxidativa seguida de una eliminación reductiva. La reacción comienza con la generación de especies de Pd(0) insaturadas, las cuales pueden provenir de complejos de Pd(II) reducidos con los sustratos alquinos o con ligandos de PPh<sub>3</sub> agregados. El Pd(0) sufre adición oxidativa del haluro de arilo, seguida de transmetalación con el acetiluro de cobre. La eliminación reductiva permite la obtención del producto de acoplamiento y la regeneración de las especies de Pd(0), que completa el ciclo catalítico.



**Esquema 52:** Mecanismo de la reacción de Sonogashira.

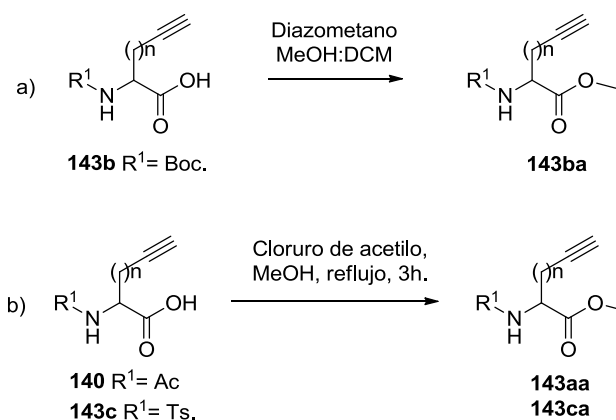
Es importante aclarar que la finalidad de mantener la atmósfera de reacción libre de oxígeno, se debe a que el mismo oxida los complejos activos de Pd(0) a Pd(II), los cuales son capaces de catalizar la reacción de homoacoplamiento entre alquinos, generando como producto secundario el alquidiino **147** (Figura 8), conocido como producto de acoplamiento de Hay o acoplamiento de Glaser.<sup>138; 139</sup>



**Figura 8:** Producto de acoplamiento de Hay o acoplamiento de Glaser.



utilizando dos condiciones diferentes según el sustrato involucrado. En el caso que el alquínil aminoácido se encuentre protegido en el grupo amino como Boc, deben evitarse utilizar condiciones ácidas, es por esto que se utilizó diazometano en DCM/MeOH (1:1) (Esquema 55 (a)). Para los casos en donde el grupo amino se encuentra protegido como tosilo o acetilo, se utilizó cloruro de acetilo en MeOH, a reflujo durante 3 horas. (Esquema 55 (b))

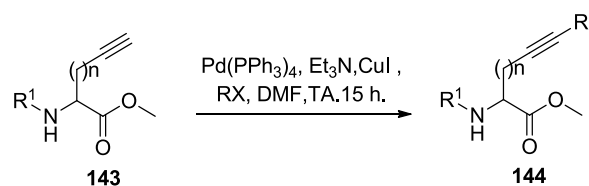


**Esquema 55:** Esterificación de los alquínil aminoácidos.

Al efectuar la reacción de Sonogashira sobre los esteres se obtuvieron resultados satisfactorios obteniéndose los alquinos internos con rendimientos que van de moderados a elevados (Tabla 9). Las nuevas condiciones de reacción consisten en la utilización de un haluro de arilo; Et<sub>3</sub>N, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y CuI en DMF como solvente a temperatura ambiente durante 15h.<sup>141</sup>

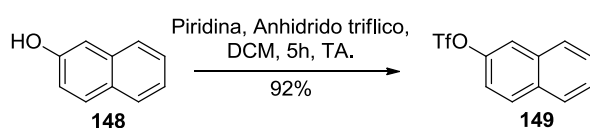


**Tabla 9:** Reacción de Sonogashira.



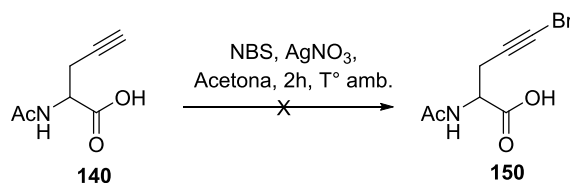
Entrada	R <sup>1</sup>	RX	Rendimiento %	Producto
1	Ac		99	<b>144aaa</b>
2	Ac		99	<b>144aab</b>
3	Ac		68	<b>144aac</b>
4	Boc		99.4	<b>144baa</b>
5	Boc		93.3	<b>144bab</b>
6	Boc		98.9	<b>144bac</b>
7	Boc		81	<b>144bad</b>
8	Boc		93	<b>144bae</b>
9	Boc		93	<b>144baf</b>
10	Ts		97	<b>144caa</b>

Es necesario aclarar, que al efectuar la reacción de Sonogashira con 1-bromo naftaleno y obtener de este modo los compuestos **144aac** y **144bac** (tabla 9, entrada 3 y 6), la reacción procede con bajos rendimientos. Para solucionar este inconveniente, en la literatura<sup>141</sup> observamos que esta reacción se puede llevar a cabo utilizando el 2-naftil trifluorometanosulfonato, para lo cual, el mismo fue sintetizado utilizando β-naftol y anhídrido triflico en presencia de piridina. (Esquema 56)



**Esquema 56:** Obtención del compuesto 2-naftil trifluorometanosulfonato **149**.

Por otra parte, se evaluó la obtención de alquinos internos que sean distintos a los aril derivados. Para esto, en primera instancia intentamos sintetizar el derivado bromo propargil aminoácido **150** (Esquema 57).<sup>142</sup>



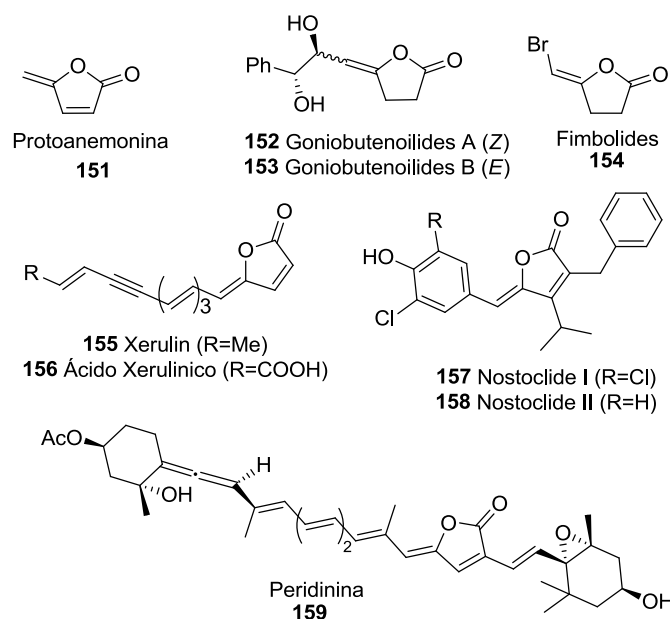
**Esquema 57:** Intento de obtención del derivado bromo propargil aminoácido **150**.

Pese a realizar varios intentos, no pudimos obtener el producto esperado, por lo tanto decidimos dejar a un lado la preparación de este tipo de compuestos y continuar con el estudio de las cicloisomerizaciones catalizadas con oro a partir de los derivados aril propargil aminoácidos.

#### 2.3.1.4. Síntesis de heterociclos oxigenados. Obtención de enol lactonas.

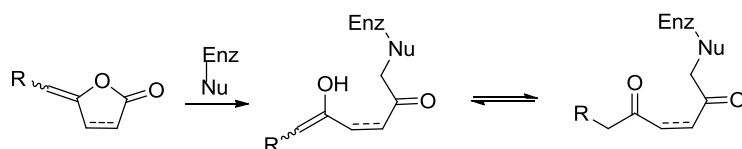
Las  $\gamma$ - o  $\delta$ -alquiliden lactonas constituyen bloques esenciales de una gran cantidad de productos naturales incluyendo alcaloides, antibióticos macrocíclicos, anticancerígenos, etcétera.<sup>143</sup>

Sus estructuras abarcan desde compuestos simples tal es el caso de protoanemonina **151**, compuesto aislado de *Anemone Pulsatilla* que posee actividad antibacteriana,<sup>144</sup> hasta estructuras más complejas como la peridinina **159** que es un carotenoide captador de luz, pigmento asociado con la clorofila y se encuentra en el complejo captador de luz peridinina clorofila-proteína (PCP) en dinoflagelados, mejor estudiados en *Amphidinium carterae* (Esquema 58).<sup>145</sup>



**Esquema 58:** Ejemplos de  $\gamma$ - o  $\delta$ - alquiliden lactonas.

La mayoría de las  $\gamma$ - o  $\delta$ -alquiliden lactonas muestran actividades biológicas interesantes. La función enol-éster es la principal responsable de las actividades antibióticas y citotóxicas. Por lo general actúan como inhibidores suicidas para diversas enzimas que contienen un grupo nucleofílico en su sitio activo de acuerdo con el mecanismo representado en el Esquema 59.<sup>142; 146; 147</sup>

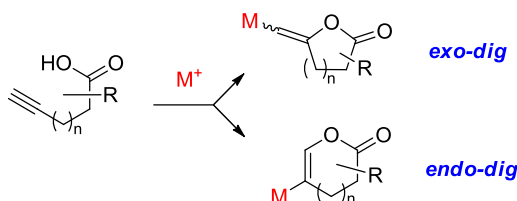


**Esquema 59:** Modo de acción de  $\gamma$ - o  $\delta$ - alquiliden lactonas como inhibidor suicida de enzimas.

Por ejemplo, se sabe que xerulin **155** y el ácido xerulinico **156** (Esquema 58) inhiben la biosíntesis del colesterol, mientras que las bromometileno furanonas como Fimbrilides **154** interactúan con las proteínas implicadas en el sistema de percepción bacteriano *quorum sensing*.<sup>148</sup>

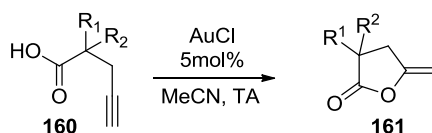
Debido a su estructura y a sus interesantes propiedades biológicas, en los últimos años, se han desarrollado diversas rutas sintéticas para la obtención de  $\gamma$ - o  $\delta$ -alquiliden lactonas.<sup>149; 150</sup> Dentro de estas, la ciclación intramolecular

catalizada por metales de ácidos  $\omega$ -alquinoicos es probablemente la más conveniente y flexible. Sin embargo, dependiendo del metal y de las condiciones, se pueden obtener los productos derivados de los procesos de ciclación *exo-* y *endo-dig*, de esta manera se generarían diferentes tamaños de anillo. Por otra parte, la vía *exo-dig* también podría proporcionar los dos diastereoisómeros posibles (Z y E) en el doble enlace recién creado (Esquema 60).



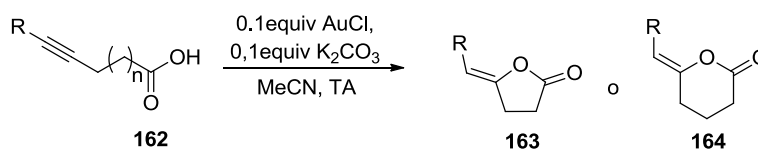
**Esquema 60:** La ciclación *endo-* *exo-dig* conduce a la formación de alquiliden lactonas.

En el año 2006 Genet et al. reportaron el primer uso de AuCl en MeCN, sin utilizar aditivos, para la adición nucleofílica intramolecular de un ácido carboxílico a alquinos activados por oro, para dar  $\gamma$ -lactonas (Esquema 61).<sup>86</sup> Unos meses más tarde, Pale<sup>88</sup> publicó una cicloisomerización similar catalizada por AuCl empleando diferentes ácidos 4-pentinoicos pero en este caso agregando cantidades catalíticas de  $K_2CO_3$  con el objeto de generar el anión carboxilato mas reactivo (Esquema 62). Las mismas condiciones fueron usadas por Marchal para transformar ácidos *o*-alquinilbenzoicos (**165**) y ácidos 2-(2-etinilfenil)acéticos (**166**) en las correspondientes alquiliden lactonas (Esquema 63).<sup>151</sup> Más recientemente, el complejo Au(III)-NHC, soluble en agua, fue usado en las cicloisomerización catalítica de ácidos  $\gamma$ -alquinoicos en un medio bifásico tolueno/agua.<sup>152; 153</sup> A pesar de estos antecedentes, la cicloisomerización de alquinil aminoácidos catalizada por oro no ha sido explorada en profundidad.<sup>124;</sup>



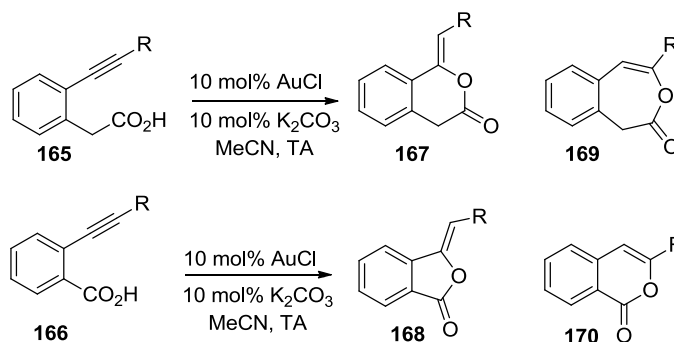
Entrada	Ácido	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Producto	Tiempo(h)	Rend.(%)
1	<b>160a</b>	CO <sub>2</sub> Me	Alilo	<b>161a</b>	2	72
2	<b>160b</b>	CO <sub>2</sub> Me	Cl	<b>161b</b>	2	95
3	<b>160c</b>	CO <sub>2</sub> Me	Propargilo	<b>161c</b>	2	97
4	<b>160d</b>	CO <sub>2</sub> Et	Bn	<b>161d</b>	1	97
5	<b>160e</b>	CH <sub>2</sub> OBn	Propargilo	<b>161e</b>	2	97

**Esquema 61:** Condiciones usadas por Genet et al para obtener  $\gamma$ -lactonas.



Entrada		R	n		163(%)	164(%)
1	<b>162a</b>	H	1	<b>163a</b>	96	-
2	<b>162b</b>	Br	1	<b>163b</b>	96	-
3	<b>162c</b>	Ph	1	<b>163c</b>	96	-
4	<b>162d</b>	H	2	<b>164d</b>	-	97
5	<b>162e</b>	Br	2	<b>164e</b>	-	98
6	<b>162f</b>	Ph	2	<b>164f</b>	-	97

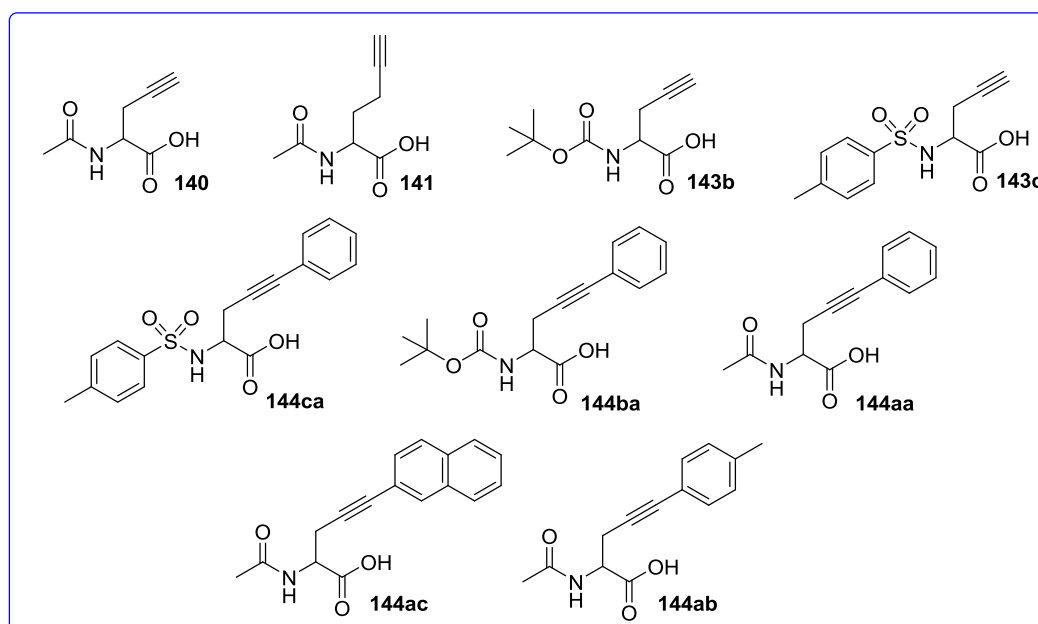
**Esquema 62:** Cicloisomerización catalizada por AuCl; obtención de  $\gamma$ -,  $\delta$ -lactonas.



Entrada	Ácido	R	Tiempo(h)	Exo/endo	Rend.(%)
1	<b>165a</b>	Ph	12	6/1	62
2	<b>165b</b>	H	12	12/1	74
3	<b>165c</b>	Propilo	12	1/9	89
4	<b>166a</b>	Ph	2	10/1	82
5	<b>168b</b>	H	2	1/1	75

**Esquema 63:** Obtención de alquiliden lactonas a partir de los ácidos o-alkinilbenzoicos (**165**) y ácidos 2-(2-etinilfenil)acéticos (**166**)

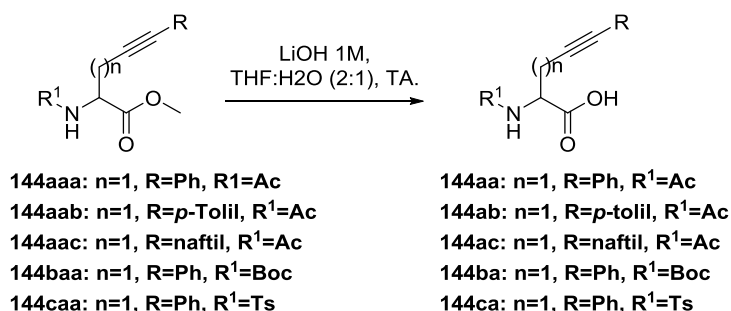
En este sentido, la cicloisomerización de aminoácidos que contienen un grupo alquino, generan  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -alquiliden lactonas. En este contexto, decidimos explorar la cicloisomerización catalizada por oro de la familia de alquínil aminoácidos obtenidos en nuestro laboratorio. La misma se encuentra formada por distintas propargil glicinas con diferentes grupos protectores en la funcionalidad amino y una variedad de alquinos internos. Además, también se cuenta con un derivado de homopropargil glicina (**141**) que tendría la posibilidad de generar un anillo de seis miembros (Figura 8).



**Figura 8:** Familia de propargil aminoácidos que fueron utilizados como sustratos en ciclaciones catalizada con oro para la obtención de  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -alquilidenlactonas.

Debido a que en nuestras manos las condiciones óptimas para la reacción de Sonogashira, la cual nos permite la posibilidad de introducir variabilidad en R, y obtener de esta manera los distintos alquinos internos se efectúa sobre el ester metílico, fue necesario efectuar la hidrólisis del ester, a fin de regenerar el ácido carboxílico necesario para la O- ciclación y de esta manera generar los compuestos **144aa**, **144ab**, **144ac**, **144ba** y **144ca** (Figura 8). En este sentido, los compuestos **144** fueron tratados con una solución de LiOH 1M en THF:H<sub>2</sub>O (2:1) a temperatura ambiente, corroborando la

finalización de la reacción mediante cromatografía en capa delgada (TLC) (Esquema 64).

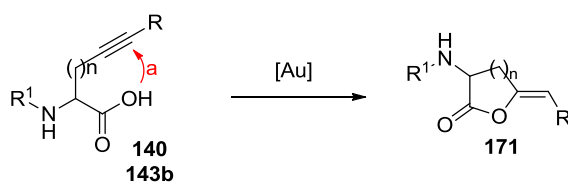


Nota: la primer letra de la numeración corresponde al grupo R, la segunda al grupo metilo, y la tercera al grupo R<sup>1</sup>

#### Esquema 64: Hidrólisis de los esteres metílicos de los alquiniil aminoácidos.

A continuación se efectuó la reacción de cicloisomerización catalizada por oro, evaluando diferentes condiciones de reacción, variando el catalizador, solvente, tiempos de reacción y temperatura (tabla 10). Las mejores condiciones encontradas para la obtención de  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -alquilidenlactonas **171** fueron aquellas que involucran el tratamiento de los ácidos con 10% de AuCl en presencia de 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en MeCN como solvente a temperatura ambiente. La presencia del K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es necesaria para que la reacción proceda con buenos rendimientos. Al efectuar la reacción en ausencia del mismo se observa formación del producto con rendimientos significativamente menores (Tabla 1).

**Tabla 10:** Optimización de las condiciones de ciclación catalizada con oro.



R <sup>1</sup>	R	N	Condiciones evaluadas.	Producto	Rend.(%)
Ac	H	1	AuCl 5%, MeOH, TA.	 a 50 b 16	
Ac	H	1	Ph <sub>3</sub> PAuCl (5mol %); AgOTf (5mol %), Tolueno, TA. a reflujo.	Producto no identificado	
Boc	H	1	AuCl 10%, MeCN, TA.	<b>171</b>	30
Ac	H	1	AuCl 10%, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 10%, MeCN, TA.	<b>171</b>	>95

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, y con el fin de explorar el alcance de la cicloisomerización catalizada con oro, efectuamos la ciclación intramolecular de los distintos alquinil aminoácidos. De esta manera se obtuvieron las  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -alquiliden lactonas **171** mostradas en la tabla 11 con excelentes rendimientos.

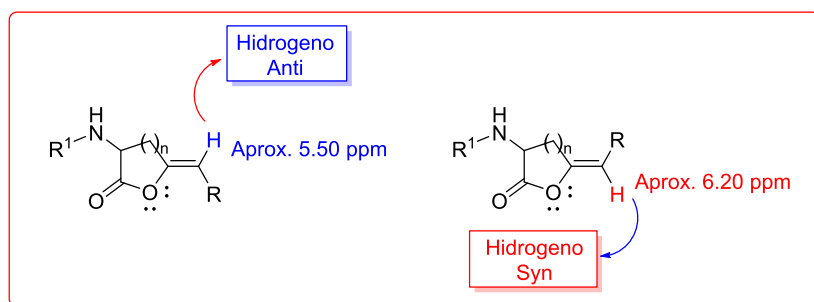


**Tabla 11:** “Funcionalización C-O catalizada por oro de derivados de alquínil aminoácidos”

	Alquínil amino ácidos	Lactonas	Rend. (%)
1	 140	 171a	95
2	 141	 171b	94
3	 143c	 171c	97
4	 144aa	 171d	96 <sup>a</sup>
5	 144ab	 171e	85 <sup>a</sup>
6	 144ac	 171f	71 <sup>a</sup>
7	 144ca	 171g	92 <sup>a</sup>
8	 144ba	 171h	90 <sup>a</sup>
9	 141	 171i	95

<sup>[a]</sup>Rendimiento aislado después de dos etapas: hidrólisis del éster y cicloisomerización catalizada con oro.

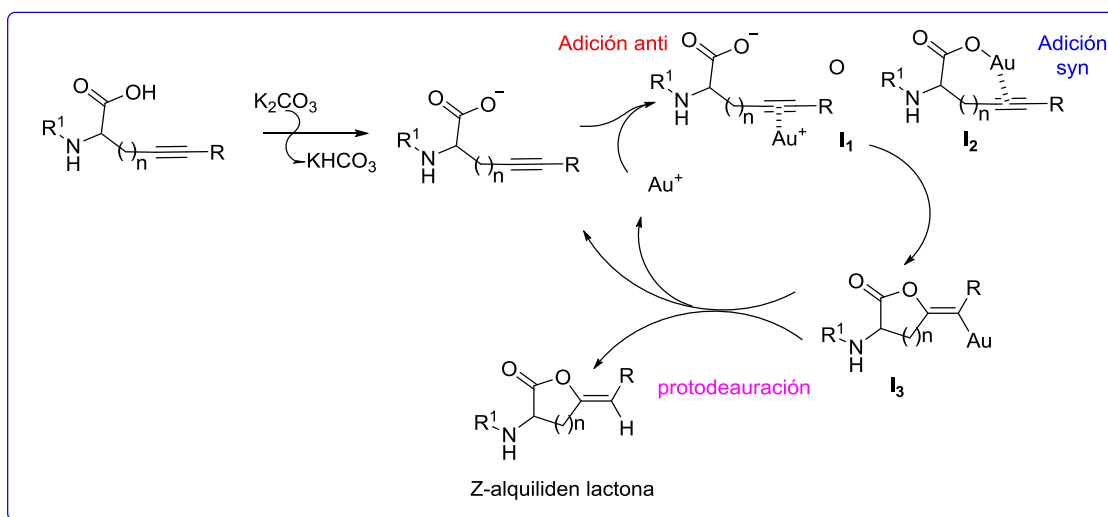
En general, las reacciones se completaron en un periodo de tiempo corto, exhibiendo una alta regioselectividad hacia el mecanismo 5-*exo-dig* en los casos de  $n=1$ . En el caso de aquellos alquinil aminoácidos que presentan alquinos internos existe la posibilidad de obtener lactonas con *exo*-metilenos *Z* o *E*. La reacción de ciclación catalizada por oro proporcionó selectivamente en todos los casos (*Z*)- $\gamma$ -lactonas. La estereoquímica de estos dobles enlaces fue determinada a través de experimentos NOE y mediante el desplazamiento químico de los hidrógenos vinílicos de acuerdo a la correlación reportada por Pále.<sup>142</sup> Pale dedujo que los desplazamientos químicos de los protones vinílicos de las metilen lactonas se encuentran fuertemente influenciados por el átomo de oxígeno del anillo. De hecho, los átomos de hidrógeno vinílicos *syn* respecto al átomo de oxígeno cíclico (*H-syn*) siempre exhiben un desplazamiento químico más alto que los átomos de hidrógeno *anti* al oxígeno cíclico (*H-anti*) (Esquema 65). Las interacciones electrostáticas, así como los efectos electrónicos debido a los electrones no enlazantes del átomo de oxígeno cíclico, podrían ser las responsables de tal diferencia. La correlación de Pale exhibe un desplazamiento químico de aproximadamente 5,50 ppm para los hidrógenos vinílicos *anti*, en comparación con un desplazamiento químico para los hidrogenos vinílico *syn* a aproximadamente 6,20 ppm.<sup>142</sup> En nuestros ejemplos los desplazamientos químicos de este hidrógeno varían desde 5,57 ppm a 5,95 ppm, lo que confirma la estereoquímica *Z* de las  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -alquiliden lactonas **171** (Esquema 65).



**Esquema 65:** Estereoquímica de las  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -alquiliden lactonas **171**.

La estereoquímica de las  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -alquiliden lactonas **171d-h** sustituidas es por lo tanto compatible con un mecanismo que implica una adición intramolecular *anti* del ácido carboxílico al intermediario Au-alquino,

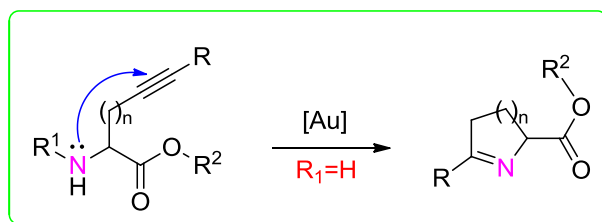
resultante de la activación inicial del triple enlace. Por otra parte se sabe que inicialmente, el oro puede coordinarse tanto con el grupo alquino como con el anión carboxilato el cual se forma en presencia de  $K_2CO_3$ , para dar los respectivos intermediarios  $I_1$  y  $I_2$ . No obstante, debido al fuerte carácter alquino-fílico del oro, se forma exclusivamente el intermediario  $I_1$ , el cual lleva a la obtención de Z-alquiliden lactonas (Esquema 66).



**Esquema 66:** Mecanismo general propuesto para la cicloisomerización catalizada por oro de alquínil aminoácidos.

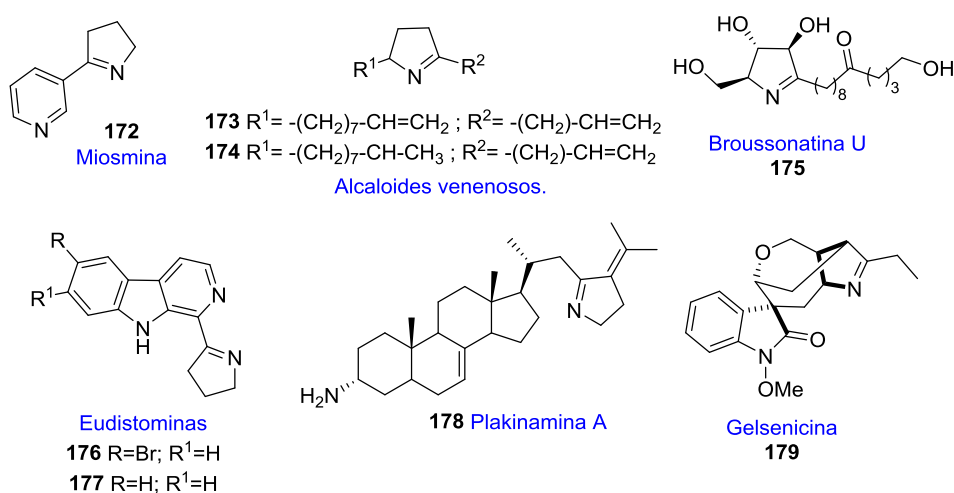
### 2.3.1.5. Síntesis de heterociclos Nitrogenados. Obtención de pirrolinas.

En el caso de que el nucleófilo atacante de estos alquínil aminoácidos sea el nitrógeno, la cicloisomerización intramolecular catalizada por oro, generaría las correspondientes pirrolinas (Figura 9).<sup>154</sup>



**Figura 9:** Funcionalización C-N catalizada por oro de derivados de alquínil aminoácidos.

Como ya se ha mencionado en la introducción, los heterociclos nitrogenados son sumamente relevantes desde el punto de vista farmacéutico. Con lo que respecta a las 1-pirrolinas, son heterociclos nitrogenados de gran interés sintético, debido a que se encuentran presentes en un sinnúmero de productos naturales, como por ejemplo la Miosina (**172**) que es un alcaloide derivado de la planta del tabaco (Esquema 67).<sup>155</sup> Por otra parte, los compuestos **173** y **174** fueron aislados de la hormiga *Monomorium* y tienen propiedades como insecticidas naturales.<sup>156</sup> Broussonetina U (**175**) fue aislada de *Broussonetia kazinoki* SIEB (Moraceae) y actúa como inhibidor de la glucosidasa.<sup>157</sup> Por otra parte, las Eudistominas (**176**, **177**) fueron aisladas del tunicado colonial *Eudistoma olivaceum*, el cual fue recogido en aguas poco profundas en México, Belice y Florida. Los extractos brutos de todas las muestras de *E. olivaceum* recogidas inhibieron la formación de placas causadas por el virus del Herpes simplex tipo 1 (HSV-I), en células CV-1 (tejido de riñón de mono) con poca citotoxicidad al nivel ensayado.<sup>158</sup> Además, el alcaloide esteroide Plakinamina A (**178**) que fue aislado de una esponja marina del género *Plakina*, exhibe actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*.<sup>159</sup> Gelsenicina **179** fue aislada del gelsemium chino (*Gelsemium elegans benth*) y se ha destacado por ser un alcaloide tóxico para el ser humano<sup>160</sup> (Esquema 67).



**Esquema 67:** 1-pirrolinas de origen natural.

Por otra parte, las 1-pirrolinas son útiles en diferentes aplicaciones en diversos campos como la protección de los cultivos, la atención de la salud humana y en materiales funcionales.<sup>161; 162</sup> Cabe destacar que las mismas han recibido una atención considerable, ya que tienen varias aplicaciones importantes, tales como semioquímicos **180**,<sup>163</sup> agentes aromatizantes para diversos productos alimenticios **181**,<sup>164</sup> productos naturales,<sup>165</sup> alcaloides,<sup>166</sup> radioligandos de alta afinidad **188**, **189**,<sup>167</sup> y compuestos terapéuticos (Esquema 68).<sup>168,169; 170</sup> Como ya hemos mencionado, las 1-pirrolinas son utilizadas como bloques de construcción para la síntesis de varias moléculas farmacéuticamente activas,<sup>170</sup> por ejemplo se utilizaron para la síntesis de:

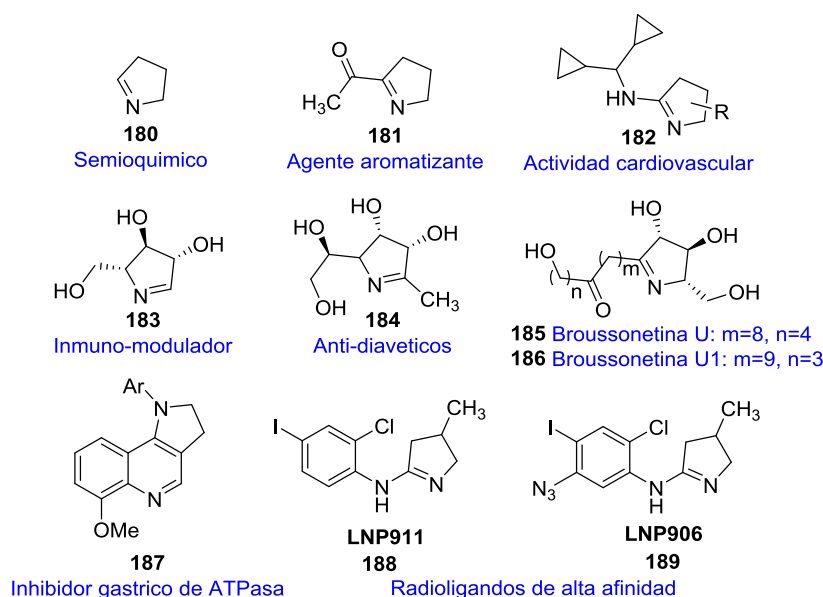
(i) Derivados de  $\beta$ -lactamas, que muestran actividad inhibidora frente a *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>171</sup>

(ii) Diaril-pirrolquinas derivadas del ácido acético, que muestran actividades anti-inflamatorias y antiplaquetarias.<sup>172</sup>

(iii) Ésteres de enaminona cíclicos, que se han investigado en ratones para la actividad anticonvulsiva.<sup>173</sup>

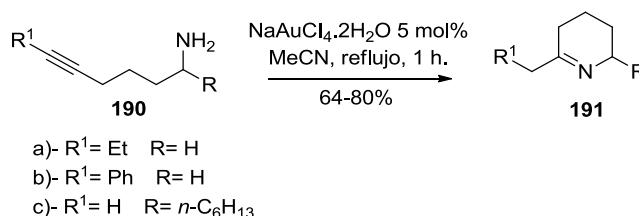
(iv) Análogos de fluoroquinolona que han exhibido actividad antibacteriana.<sup>174</sup>

(v) Derivados de pirrolidino enaminona carboxílicos que fueron investigados para la inhibición de la enzima ciclooxygenasa.<sup>175</sup>



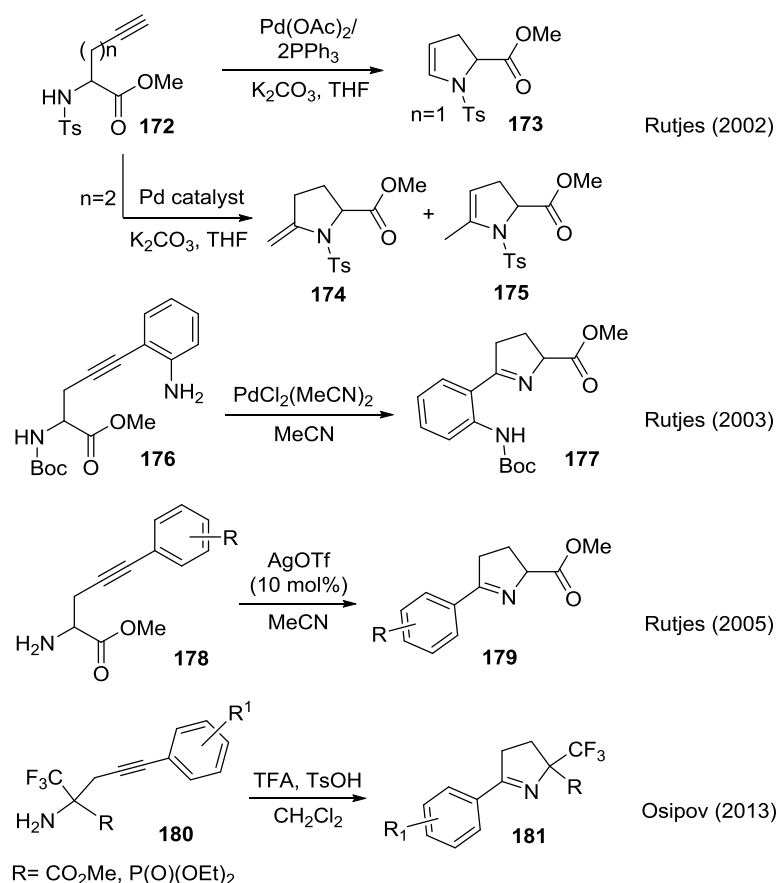
**Esquema 68:** Ejemplos de moléculas que contienen 1-pirrolinas en su estructura.

El primer ejemplo de hidroaminación intramolecular catalizada con oro fue desarrollado por Utimoto en 1987, en donde se informó la hidroaminación intramolecular catalizada con Au (III) de 5-alquinilaminas para formar derivados de tetrahidropiridina (Esquema 69).<sup>176; 177</sup>



**Esquema 69:** Condiciones de Utimoto para la hidroaminación intramolecular catalizada por Au(III).

Cabe señalar que otros metales de transición como paladio y plata se han utilizado para lograr la C-N y C-O funcionalización de alquinil amino ácidos.<sup>124; 154; 178; 179</sup> Rutjes informó varios estudios acerca de la hidroaminación intramolecular de aminoácidos que contienen alquinos (**172**, **176**, **178**) (Esquema 70). El primero es un informe detallado de varios tipos de reacciones de cicloisomerización catalizada por Pd de alquinil aminoácidos, utilizando en todos los casos *N*-tosil o *N*-nosil aminoácidos protegidos **172** para proporcionar las correspondientes enamidas cíclicas **173**, **174**, **175**. El segundo es la ciclación catalizada por Pd de la anilina presente en *N*-Boc alquinil aminoácidos **176**.<sup>178</sup> Este procedimiento tiene la limitación de que las pirrolinas solo se obtienen en presencia de un átomo de nitrógeno *orto*-anilina en el precursor. Sin el grupo *orto*-anilina, la reacción no procede. La tercera, implica una ciclación eficiente catalizada con AgOTf de alquinil aminoácidos que contienen un acetileno sustituido con grupos arilos **178**.<sup>154</sup> En este caso, los grupos amino tienen que ser desprotegido para proporcionar los pirrolinas. Finalmente, Osipov y colaboradores utilizaron un ácido de Brønsted como catalizador para efectuar la cicloisomerización de propargil amins que contienen trifluorometilos o fosfonatos **180**, procedimiento que funciona específicamente para estos sustratos.<sup>180</sup>



**Esquema 70:** Ejemplos de C-N funcionalización de alquínil amino ácidos.

Con lo que respecta a nuestro trabajo de investigación, en un comienzo se evaluaron distintas condiciones de ciclación catalizadas por oro, con el objeto de obtener las correspondientes enamidas cíclicas. Para esto, se utilizaron distintos ésteres derivados de aminoácidos *N*-Protegidos. La nucleofilicidad del nitrógeno está regulada por el grupo protector utilizado, en nuestro caso Acetilo, Boc y Ts. Por lo tanto la factibilidad de obtener los derivados cíclicos de los  $\alpha$ -aminoácidos **182** está relacionada con cuan disponibles se encuentran los electrones no compartidos del nitrógeno y esto se incrementa al ir desde el Acetilo al Tosilo pasando por el Boc. En la literatura existen numerosos ejemplos en los cuales el átomo de nitrógeno actúa como nucleófilo encontrándose protegido con el grupo Ts.<sup>15,16</sup> En el caso de los ésteres *N*-protegidos como Boc, consideramos que la situación es intermedia con respecto a los protegidos con tosilo y acetilo. Finalmente, creemos que como los electrones libres del grupo amino, están compartidos con el carbonilo del acetilo por resonancia, los ésteres *N*-protegidos como acetato hacen que

los electrones no compartidos del átomo de nitrógeno no se encuentren disponibles para efectuar un ataque nucleofílico bajo estas condiciones.

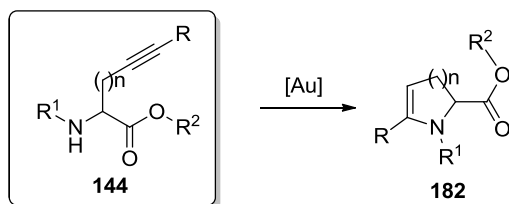
Además, existe otro factor que es el tamaño del anillo que se forma. En nuestro caso cuando  $n=1$ , el único camino de ciclación posible para el ataque nucleofílico por Nitrógeno es el *5-endo-dig* dado que es poco probable la formación de un anillo de cuatro miembros a través de un ataque *4-exo-dig* debido a que está desfavorecido por las reglas de Baldwin.

En el caso de  $n=2$ , existen dos posibles caminos para la ciclación del anillo por el nitrógeno, el *5-exo-dig* y el *6-endo-dig*. Creemos que en este caso, las probabilidades de obtener los derivados cíclicos de los  $\alpha$ -aminoácidos **182** son mayores ya que existen dos vías distintas de ataque nucleofílico por el nitrógeno que conducirían a los heterociclos deseados. No obstante las dificultades observadas para la obtención de los  $\alpha$ -aminoésteres con  $n=2$ , no hicieron factible probar esta posibilidad.

Si bien en la literatura hay numerosos ejemplos de ciclaciones catalizadas con oro en sistemas donde el *N* se encuentra protegido,<sup>181; 182; 183;</sup>  
<sup>184</sup> nuestros intentos por llevar a cabo esta metodología fracasaron (Tabla 12).

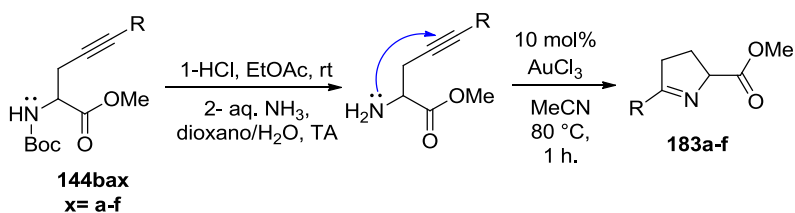


**Tabla 12:** Condiciones evaluadas para la C-N funcionalización; obtención de los compuestos **182**.



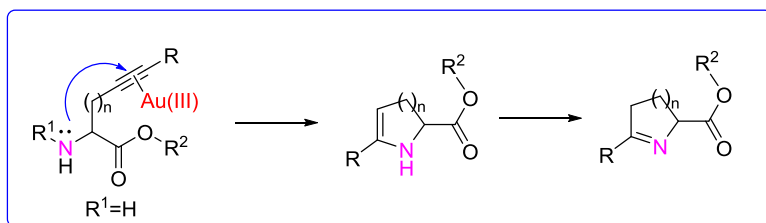
Entrada	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Condiciones	Productos
1	H	Ac	Bn	AuCl 5%, AgOTf 5%, DCM, reflujo	Material de partida
2	H	Ac	Bn	AuCl 5%, AgOTf 5%, MeCN, reflujo	Material de partida
3	H	Ac	Bn	AuCl <sub>3</sub> 5%, DCM, T° amb.	Material de partida
4	H	Ac	Bn	AuCl <sub>3</sub> 5 %, MeCN, 45°C	Material de partida
5	H	Ac	Bn	(Ph <sub>3</sub> P)AuNTf <sub>2</sub> , tolueno, reflujo	Material de partida
6	H	Boc	Bn	AuCl, Et <sub>3</sub> N, DCM, T° amb.	Material de partida
7	H	Boc	Bn	(Ph <sub>3</sub> P)AuNTf <sub>2</sub> , tolueno, 60°C	Material de partida
8	H	Ts	CH <sub>3</sub>	(Ph <sub>3</sub> P)AuCl, AgOTf, tolueno, T° amb.	Material de partida
9	H	Ts	CH <sub>3</sub>	AuCl 5%, Et <sub>3</sub> N 5%, DCM, T° amb.	Material de partida
10	H	Ts	CH <sub>3</sub>	IMesAuCl, AgOTf, tolueno, 60°C	Material de partida
11	H	Ts	CH <sub>3</sub>	(Ph <sub>3</sub> P)AuCl, AgSbF <sub>6</sub> , tolueno, T° amb.	Material de partida
12	H	Ts	CH <sub>3</sub>	(Ph <sub>3</sub> P)AuNTf <sub>2</sub> , tolueno, 60°C	Mezcla compleja
13	H	Ts	CH <sub>3</sub>	(Ph <sub>3</sub> P)AuNTf <sub>2</sub> , tolueno, T° amb.	Material de partida
14	H	Ts	CH <sub>3</sub>	AuCl, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 5eq, MeCN, 45°C	Material de partida
15	PhNO <sub>2</sub>	Ts	CH <sub>3</sub>	AuCl K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 5eq, MeCN, T° amb.	Material de partida
16	PhNO <sub>2</sub>	Ts	CH <sub>3</sub>	(Ph <sub>3</sub> P)AuNTf, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 5eq, Tolueno, T° amb.	Mezcla compleja

Por lo contrario, cuando el nitrógeno fue desprotegido, la amina libre participó en reacciones de ciclación catalizada por oro produciendo 1-pirrolinas. El catalizador efectivo para esta transformación fue el AuCl<sub>3</sub><sup>177</sup> (Esquema 71).



**Esquema 71:** Obtención de 1-pirrolinas.

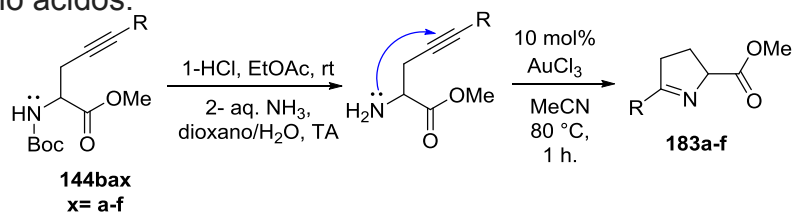
En este punto es necesario aclarar que al tratarse del grupo amino libre, lo que primero sucede es la cicloisomerización obteniéndose de este modo la enamina correspondiente, seguidamente bajo las condiciones de reacción se produce la isomerización para generar la pirrolinas finales (Esquema 72).



**Esquema 72:** Mecanismo general de obtención de 1-pirrolinas.

A partir de esta cicloisomerización obtuvimos una quimioteca de 1-pirrolinas **183**, en donde se observó un notorio aumento del rendimiento cuando empleamos alquínico aminoácidos sustituidos con grupos arilo con atractores de electrones (entrada 5 y 6, Tabla 13). Por otra parte, los compuestos alquínico sustituidos con grupos fenilo y naftilo, proporcionan las correspondientes pirrolinas con buenos rendimientos (entrada 1 y 3, Tabla 13). Los rendimientos más bajos fueron observados para aquellos alquínico aminoácidos sustituidos con grupos arilos con dadores de electrones (entrada 2 y 4, Tabla 13), demostrando que la cicloisomerización es afectada por efectos electrónicos. Finalmente la reacción no funciona al tratar propargilglicina metil ester con alquino terminal (entrada 7, Tabla 13).

**Tabla 13:** Funcionalización C-N catalizada por oro de derivados de alquínil amino ácidos.



	Alquínil amino ácidos	Pirrolina	Rend. % <sup>[a]</sup>
1			75
2			55
3			71
4			41
5			90
6			87
7			NR

<sup>[a]</sup> Rendimiento aislado luego de la cromatografía en columna, a partir del compuesto N-prottegido con Boc (tres pasos: eliminación de Boc, neutralización y cicloisomerización oro catalizada).

### 2.3.1.6 Evaluación de la actividad biológica de los heterociclos obtenidos como agentes antibacterianos.

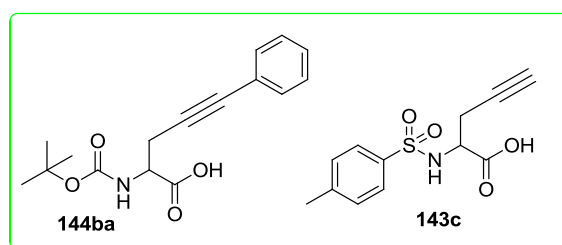
La resistencia bacteriana es un problema de salud pública mundial, es por esto que se necesita del continuo descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes antibacterianos. Ciertos patógenos, hoy en día conocidos como "ESKAPE" (por las siglas de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter sp.*) escapan a los alcances de la terapéutica actualmente disponible y son responsables de un gran porcentaje de las infecciones intra-hospitalarias. Por ejemplo, las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) conducen a 278.000 hospitalizaciones<sup>185</sup> y 19.000 muertes<sup>186</sup> anualmente en los Estados Unidos solamente. Las infecciones por SARM se han incrementado desde el 2% de las infecciones por *S. aureus* en las unidades de cuidados intensivos en 1974 al 64% en 2004,<sup>187</sup> aunque datos más recientes informan la estabilización de estos casos.<sup>188; 189</sup>

A lo largo de los años, las  $\beta$ -lactamas fueron los antibióticos de elección para el tratamiento de infecciones por *S. aureus*; sin embargo, estos antibióticos quedaron obsoletos luego de la aparición de los SARM en la década de 1960.<sup>190</sup> En la actualidad, los únicos agentes eficaces para el tratamiento de las infecciones por SARM son la vancomicina, la daptomicina y el linezolid<sup>191</sup>, aunque sólo este último puede administrarse por vía oral.<sup>192</sup> No obstante, se ha evidenciado resistencia a estos antibióticos,<sup>193; 194; 195; 196; 197</sup> es por esto que se necesitan nuevas estrategias terapéuticas anti-SARM, en especial agentes que sean biodisponibles oralmente.

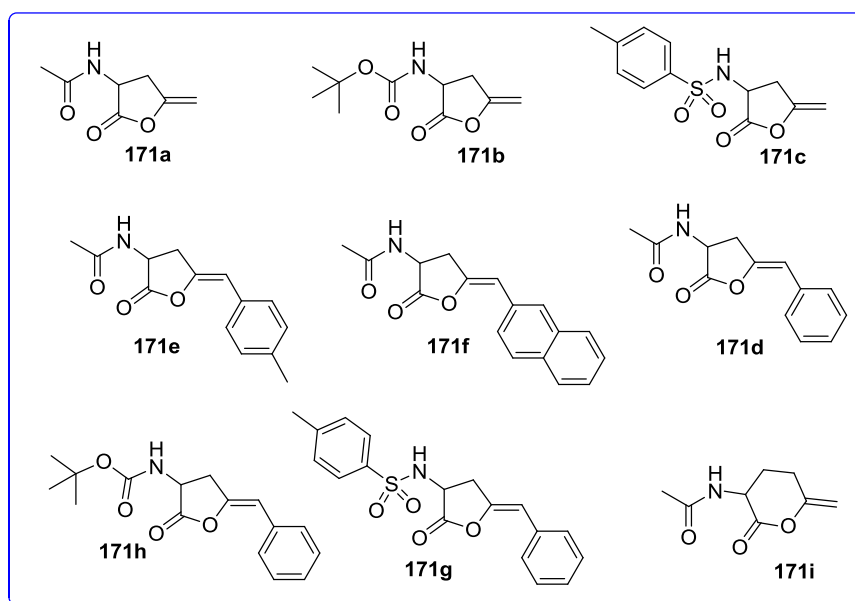
Debido a esto, se decidió seleccionar una batería de compuestos, los cuales se dividen en tres grupos: alquil aminoácidos utilizados como sustratos para la construcción de los distintos heterocícllos (Esquema 73), las  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -alquiliden lactonas, derivadas de la O-ciclación catalizada con oro (Esquema 74) y las distintas pirrolinas obtenidas mediante una N-ciclación catalizada con oro (Esquema 75). Todos estos compuestos fueron enviados al laboratorio del Dr. Shahriar Mobashery de la Universidad de Notre Dame, Estados Unidos;

donde se realizaron los ensayos de concentración inhibitoria mínima (por sus siglas en ingles MICs) sobre *Escherichia coli* y una colección de bacterias ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter species* (*E. aerogenes*)).

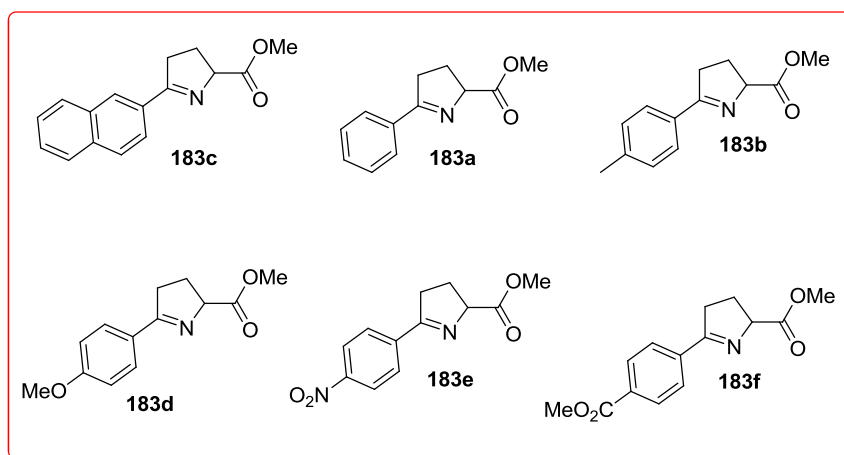
La concentración inhibitoria mínima (MICs) se define como la menor concentración de una droga que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo, luego de una noche de incubación. Para organismos anaerobios, estos periodos se extienden, ya que se requiere mayor tiempo de incubación para el crecimiento.



**Esquema 73:** alquínil aminoácidos evaluados como antimicrobianos.



**Esquema 74:** Familia de  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -alquiliden lactonas evaluadas como antimicrobianos.



**Esquema 75:** Familia de 1-pirrolinas evaluadas como antimicrobianos.

Además, se realizaron ensayos de concentración inhibitoria mínima con el agregado de albúmina sérica bovina (por sus siglas en ingles BSA). Este ensayo determina cuan disponible se encontrara el fármaco para interactuar con el objetivo biológico, y es una medida de la afinidad del mismo por las proteínas plasmáticas, antes de realizar los ensayos *in vivo* pertinentes. Las moléculas de un fármaco *in vivo* pueden estar unidas a proteínas y lípidos presentes en el plasma (denominada unión a proteínas plasmáticas (PPb)), también, pueden unirse a proteínas y lípidos presentes en tejidos, o pueden estar libres (es decir, no unidas) y difundir en el medio acuoso de la sangre y tejidos.

Existen diferencias en los tipos y las cantidades de proteínas y lípidos que están presentes en el plasma en comparación con las que existen en los tejidos, lo que da lugar a diferentes niveles de unión del fármaco en los dos medios mencionados, dependiendo de las propiedades del compuesto. En la mayoría de los casos, solo las moléculas libres del fármaco interactúan con el objetivo terapéutico.

La literatura moderna de química medicinal, sugiere que con el fin de optimizar y aumentar la eficacia de los ensayos *in vivo*, es necesario reducir los niveles de PPb<sup>198; 199</sup> o encontrar un intervalo óptimo del mismo conocido como PPb sweet spot.<sup>200; 201; 202</sup> Estos conceptos se basan en la práctica común de predecir la eficacia *in vivo* de un compuesto usando datos de ensayos de actividad *in vitro* que incorporan proteínas plasmáticas, como por ejemplo, la

albúmina sérica bovina (BSA). Se supone que tales ensayos *in vitro* son capaces de predecir la concentración de un compuesto que estará disponible para interactuar con el objetivo terapéutico *in vivo*. Un ejemplo de estos análisis es el "ensayo de desplazamiento", que se realiza con frecuencia para seleccionar los compuestos que luego se evaluarán *in vivo*. Este ensayo implica adiciones de proteínas séricas, que a menudo disminuyen la eficacia aparente del fármaco, con la suposición de que el PPb atenúa de manera similar la eficacia del fármaco *in vivo*. Los compuestos que son los más eficaces *in vitro* en presencia de proteínas séricas se seleccionan entonces para las pruebas *in vivo*.<sup>199; 202</sup> Otra práctica común es obtener datos sobre la fracción de fármaco libre (*fu*) de un compuesto usando un ensayo de PPb *in vitro* y luego modificar la estructura química del compuesto para tratar de reducir el PPb, aumentando así *fu*, asumiendo que esto dará como resultado una mayor concentración media *in vivo* del fármaco libre en el plasma.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata solo de una aproximación ya que los sistemas vivos son dinámicos, con muchas acciones fisiológicas simultáneas sobre las moléculas del fármaco mientras que los experimentos *in vitro* son estáticos y carentes de estas. Todos estos análisis se detallan en la tabla 14.

A partir del análisis de los resultados de actividad como antibacterianos, se infiere que tanto la familia de alquilil aminoácidos ensayados como las  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -alquiliden lactonas no presentan actividad biológica contra ningunas de los patógenos *E. coli* y los conocidos como "ESKAPE". Sin embargo 4 pirrolinas (**183a**, **183b**, **183c**, **183e**) de las 6 ensayadas exhiben una actividad moderada incluso en presencia de albúmina sérica bovina. No obstante debido al escaso número de dichos compuestos no podemos inferir conclusiones acerca de la relación entre la actividad y la sustitución en el anillo aromático. Sin embargo, este es un muy buen punto de partida para desarrollar nuevas pirrolinas y poder establecer un estudio de relación estructura actividad con objeto de obtener compuestos con actividad antimicrobiana mejorada.

**Tabla 14:** Análisis de la concentración mínima inhibitoria.

	<i>E. faecium</i>		<i>S. aureus</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>A. baumannii</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>E. aerogenes</i>		<i>E. coli</i>	
	NCTC 7171		ATCC 29213		ATCC 700603		ATCC 17961		ATCC 27853		ATCC 35029		ATCC 25922	
	MH	MH + BSA	MH	MH + BSA	MH	MH + BSA	MH	MH + BSA	MH	MH + BSA	MH	MH + BSA	MH	MH + BSA
<b>171a</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>171b</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>171c</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>171d</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>171e</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>171f</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>171g</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>171h</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D



<b>171i</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>183a</b>	32/64	128	32/64	128	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>183b</b>	64	128	64	>128	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>183d</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>183c</b>	64	128	64	>128	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>183f</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>183e</b>	32	64	16/32	64/128	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>144ba</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D
<b>143c</b>	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D	>128	N/D

N/D: No detectado.

### 2.3.1.7. Conclusión:

La cicloisomerización catalizada por oro de aminoácidos sustituidos por alquinos produjo una funcionalización C-O para dar, a través de una ciclación *5-exo-dig*, las Z-enol lactonas **171** en excelentes rendimientos. En contraste, los correspondientes amino ésteres **144** sufrieron una cicloisomerización catalizada por oro por un mecanismo *5-endo-dig* para dar las correspondientes 1-pirrolinas **183**; en este punto, la reacción no funciona cuando se utiliza el amino ester derivado de alquino terminal. La catálisis mediada por oro es notablemente eficaz para la síntesis de ambos heterociclos conteniendo nitrógeno y oxígeno a partir del mismo intermediario bidentado.

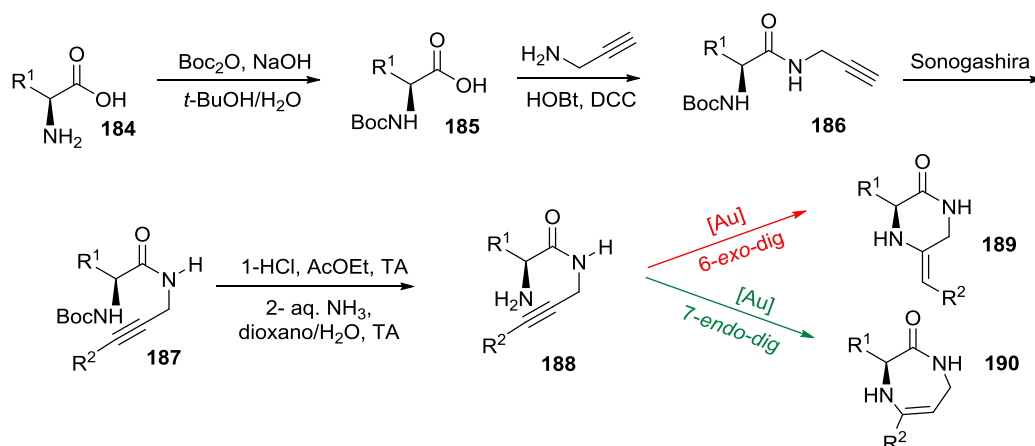
En el caso de las condiciones de ciclación evaluadas para los distintos N-aminoésteres protegidos como Acetilo, Boc y tosilo, todas ellas fallaron para dar las correspondientes enamidas cíclicas. La dificultad de obtener a los alquinil aminoácidos con  $n=2$ , nos impidieron probar las cicloisomerizaciones con estos sustratos, los cuales brindan la posibilidad de seguir dos caminos viables para la ciclación del anillo por el nitrógeno, el *5-exo-dig* y el *6-endo-dig*.

Por otra parte, se realizaron ensayos de concentración inhibitoria mínima sobre *Escherichia coli* y una colección de bacterias ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter species* (*E. aerogenes*)); y se concluyó que las 1-pirrolinas (**183a**, **183b**, **183c**, **183e**) presentan actividad moderada incluso en presencia de Albúmina sérica bovina (BSA). Debido a que es muy difícil determinar la relación entre estructura y actividad, dado a los pocos ejemplos evaluados, se propone ampliar la biblioteca a fin de poder inferir una relación estructura actividad de dichos compuestos. Por otra parte, tanto los alquinil aminoácidos evaluados como las  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -alquiliden lactonas, no mostraron actividad antibiótica.

### 2.3.2. Segunda parte. Síntesis de heterociclos nitrogenados a partir de aminoácidos empleando catálisis áurica.

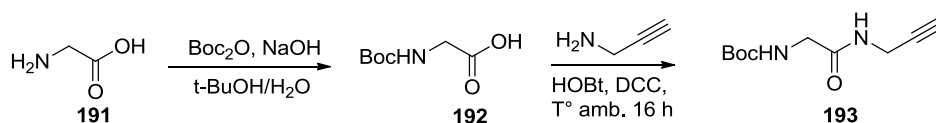
Los heterociclos son estructuras privilegiadas, debido a que forman parte de la gran mayoría de los fármacos existentes en el mercado; es por esto que existe una necesidad constante de generar nuevas estructuras de una manera sencilla, a partir de materiales fácilmente asequibles y mediante secuencias sintéticas que generen la mayor variabilidad estructural en el menor tiempo posible.

Por ello se planteó preparar derivados de aminoácidos con propargil amina con el fin de obtener heterociclos nitrogenados a través de cicloisomerizaciones catalizadas por oro (Esquema 76). Los aminoácidos son compuestos enantioméricamente puros fácilmente asequibles, con lo se puede generar diversidad comenzando la secuencia con distintos aminoácidos de partida (diversidad basada en el sustrato). Para lograr nuestro objetivo, ideamos una secuencia en la cual la primera etapa es la protección del extremo amino con anhídrido de Boc,<sup>203</sup> luego se forma la amida correspondiente con propargilamina.<sup>204</sup> A continuación, se aumenta la diversidad introduciendo distintos grupos aromáticos funcionalizando el extremo del triple enlace a través de reacciones de Sonogashira.<sup>205</sup> Seguidamente, se procede a remover el Boc con una solución de HCl diluida y luego se efectúa la neutralización del hidrocloreuro resultante con amoníaco acuoso. El compuesto enantioméricamente puro **188** puede ser tratado con distintos catalizadores de oro para obtener los heterociclos nitrogenados **189** o **190** dependiendo si la cicloisomerización ocurre de manera 6-*exo*-dig o 7-*endo*-dig (Esquema 76).



**Esquema 76:** Secuencia sintética general para la obtención de distintos heterociclos nitrogenados.

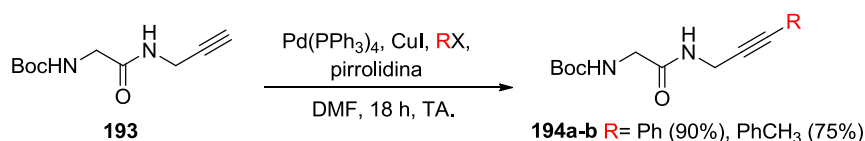
Inicialmente, decidimos explorar la secuencia sintética utilizando glicina **191** como aminoácido de partida, la cual fue protegida en el extremo amino con Boc para dar el compuesto **192** con un 92% de rendimiento. Seguidamente se sintetiza la amida correspondiente utilizando HOBt, DCC, Et<sub>3</sub>N y propargilamina en MeCN como solvente. Bajo estas condiciones de reacción obtuvimos el compuesto esperado (**193**), pero al realizar una columna cromatográfica para purificar el mismo, notábamos la presencia de impurezas derivadas de HOBt. Debido a esto decidimos cristalizar al compuesto utilizando la mezcla de solventes cloroformo – hexano obteniendo un rendimiento de 90% de la propargilamida **193**. (Esquema 77)



**Esquema 77:** Obtención del compuesto **193** a partir de glicina.

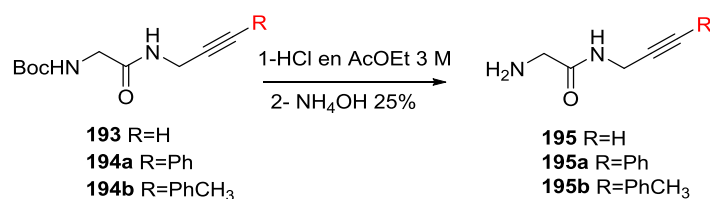
El paso siguiente de la secuencia sintética implicó la introducción de variabilidad en el extremo terminal del alquino mediante el empleo de una reacción de Sonogashira. En este caso las condiciones de reacción empleadas fueron: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, distintos halogenuros de arilo (RX), pirrolidina, DMF como solvente, 18 h, temperatura ambiente (Esquema 75). Es muy importante tener en cuenta la eliminación del oxígeno de la mezcla de reacción, lo cual se realizó burbujeando argón durante una hora dentro de un sonicador. De esta

manera se lograron obtener los compuestos **194a** y **194b** con muy buenos rendimientos.



**Esquema 78:** Reacción de Sonogashira; obtención de alquinos internos.

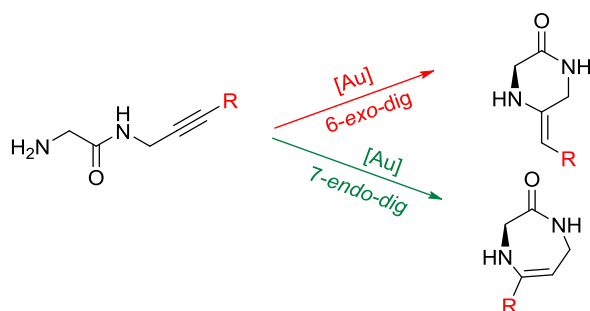
Para el paso de la remoción del grupo protector Boc, se trata el compuesto **193** (R=H) o **194a-b** con una solución 3 M de HCl en AcOEt a temperatura ambiente, la reacción es monitoreada mediante TLC hasta divisar la ausencia de material de partida. El producto resultante es la sal de hidrocloreuro correspondiente. A continuación se regenera la amina adicionando una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 25% hasta pH básico para dar el compuesto **195** (Esquema 79).



**Esquema 79:** Condiciones para la eliminación del grupo protector Boc.

Una vez optimizada la secuencia para la obtención del material de partida nos propusimos evaluar distintas condiciones de ciclación catalizadas con oro, con el objeto de obtener los heterociclos buscados. En la tabla 14 se resumen las condiciones analizadas, en donde se evalúan distintos catalizadores, tiempos de reacción y diferentes temperaturas. Desafortunadamente, no se pudieron encontrar las condiciones para obtener los heterociclos nitrogenados deseados.

**Tabla 15:** Distintas condiciones ensayadas de ciclaciones catalizadas con oro .



Entrada	R	Catalizador	Solvente	Temp.°C	Tiempo h.	Producto
1	H	AuCl 10 mol%	MeCN/DCM	TA	3	Material de partida
				60	1	
				TA	18	
2	H	$\text{PPh}_3\text{AuCl}$ 10 mol%	MeCN/DCM	TA	3	Producto de descomposición
				60	1	
				TA	18	
3	H	$\text{PPh}_3\text{AuCl}$ 10 mol%, $\text{AgOTf}$ 10 mol%	MeCN	TA	3	Producto de descomposición
				60	1	
				TA	18	
4	Ph	AuCl 10 mol%	MeCN/DCM	TA	2	Material de partida
				60	2	
				TA	18	
5	Ph	$\text{AuCl}_3$ 10 mol%	MeCN/DCM	TA	2	Material de partida
6	Ph	$\text{PPh}_3\text{AuCl}$ 10 mol%	MeCN/DCM	TA	2	Material de partida
				60	2	
				TA	18	
7	Ph	$\text{PPh}_3\text{AuCl}$ 10 mol%, $\text{AgOTf}$ 10 mol%	MeCN/DCM	TA	2	Producto de descomposición
				60	2	
				TA	18	
8	Ph	$\text{PPh}_3\text{AuCl}$ 10 mol%, $\text{AgSbF}_6$ 10 mol%	MeCN/DCM	TA	4	Producto de descomposición
				60	2	
				TA	18	
9	Ph	$\text{IMesAuCl}$ 10 mol%	MeCN/DCM	TA	4	Producto de descomposición
10	Ph	$\text{PPh}_3\text{AuNTF}_2$ 10 mol%	MeCN/DCM	TA	4	Producto de descomposición
				60	2	
				TA	18	
11	$\text{PhCH}_3$	$\text{AuCl}_3$ 10 mol%	MeCN	80	1	Producto de descomposición

### 2.3.2.1. Conclusión.

Es importante destacar que si bien hasta el momento no logramos encontrar las condiciones que permitan la formación del enlace C-N a través de catálisis con oro en esta clase de sustratos (**195**), es deseable seguir investigando nuevas condiciones capaces de lograr la cicloisomerización que conduzca a la formación de los compuestos **189** y/o **190**.





# CAPÍTULO 3:

## ***SÍNTESIS DE HETEROCICLOS EN FASE SÓLIDA EMPLEANDO CATÁLISIS CON ORO.***

*En este capítulo se presenta el trabajo desarrollado durante dos estadías en la Universidad de Palacky, Olomouc, República Checa en el marco del proyecto “Síntesis en fase sólida de moléculas similares a drogas” del Programa de Cooperación Científico-Tecnológica entre el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la República Argentina (MINCyT) y el Ministerio de Educación, (MEYS) de la República Checa; realizados en los periodos comprendidos entre 24/05/14 - 24/08/14 y 01/06/15 – 30/08/15*

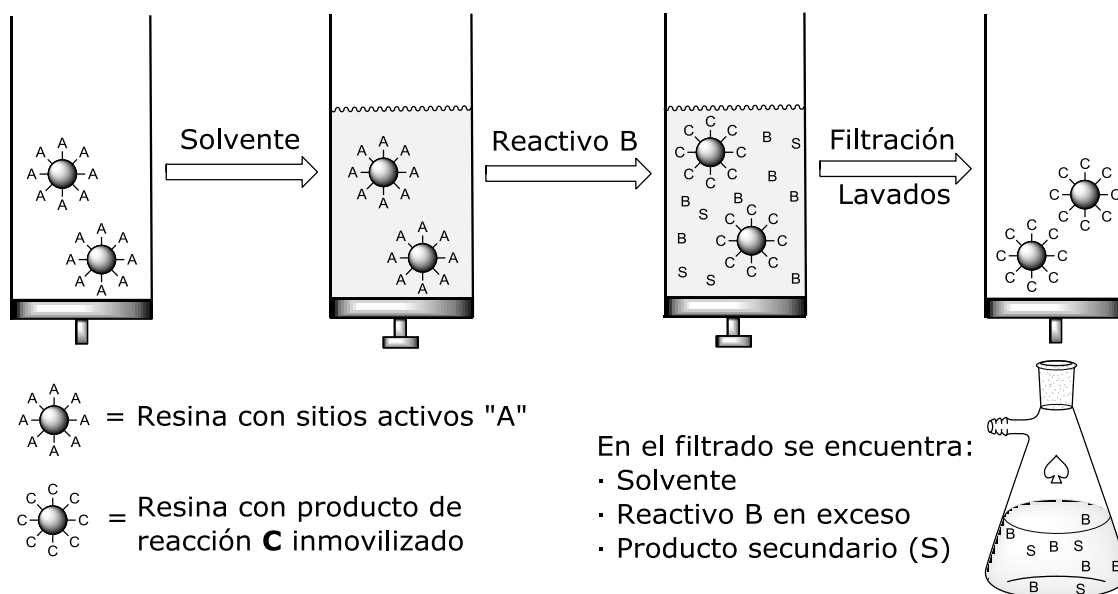


### 3.1. Introducción.

#### 3.1.1. Introducción a la química en fase sólida:

El desarrollo de diversidad molecular es clave para el descubrimiento de nuevas moléculas activas en un amplio rango de áreas biológicas.<sup>128</sup> Una metodología empleada para la síntesis orgánica de alta eficiencia (*high throughput synthesis*) y para la generación de diversidad molecular en general, es la síntesis orgánica en fase sólida (SPOS).<sup>206; 207</sup> En ella, se simplifican las etapas más trabajosas y largas del proceso de síntesis como son el tratamiento de la reacción y la purificación de los productos, facilitando además el proceso de automatización. Esto se debe a que, en la química en fase sólida el sustrato está unido covalentemente a un soporte polimérico insoluble en solventes orgánicos o acuosos. De allí que luego de la síntesis, el exceso de reactivos o productos secundarios que no quedan unidos a la resina se eliminan fácilmente por filtración y lavados de la resina con distintos solventes (Esquema 80) permitiendo esto la posibilidad de usar excesos de reactivos (normalmente 3 a 5 equivalentes), forzando así la reacción hacia la conversión a productos. Además, esta metodología posee la ventaja de poder utilizar solventes de altos puntos de ebullición que pueden ser eliminados fácilmente por filtración.<sup>5; 208</sup>

La síntesis orgánica en fase sólida ha realizado progresos significativos en los últimos años, especialmente en reacciones de acoplamiento. Dentro de los avances en síntesis orgánica en fase sólida se destaca especialmente la adaptación de reacciones mediadas por metales de transición<sup>7</sup>. La utilización de la catálisis organometálica en síntesis orgánica ha adquirido gran popularidad debido a que permite la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo (N, O, S), lo cual constituye el paso clave para construir moléculas complejas a partir de precursores simples.<sup>209</sup>

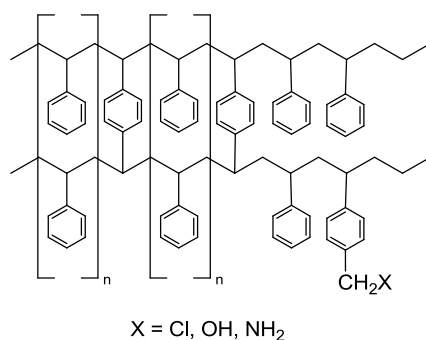


**Esquema 80:** Representación esquemática de la síntesis orgánica en fase sólida.

Las matrices poliméricas insolubles tienen como objetivo principal facilitar la separación sólido-líquido por filtración. Los requerimientos generales para un soporte sólido son la estabilidad mecánica y química en las condiciones que van a ser usados.

Varios materiales poliméricos resultaron ser útiles para la síntesis orgánica en fase sólida, pero no todos los materiales son compatibles con todos los tipos de solventes y reactivos. Por lo tanto, para cada aplicación se debe elegir el tipo adecuado de soporte. Los soportes sólidos pueden clasificarse en hidrofóbicos o hidrofílicos, siendo los primeros los de uso más común en química orgánica en fase sólida.

El soporte sólido hidrofóbico más común es el que está formado por granos de poliestireno entrecruzado con divinilbenceno (DVB), a estos también se los suele llamar soportes sólidos gelatinosos (Figura 10).



**Figura 10:** Resina poliestireno-divinilbenceno.

A ciertos intervalos, los núcleos aromáticos de poliestireno poseen un grupo “X” que es la funcionalidad de unión al sustrato de la reacción. Los tres soportes de poliestireno más usados son los siguientes:

- a) **Clorometilpoliestireno** ( $X=\text{Cl}$ ): conocida como resina de Merrifield
- b) **Hidroximetilpoliestireno** ( $X=\text{OH}$ )
- c) **Aminometilpoliestireno** ( $X=\text{NH}_2$ )

Las reacciones en fase sólida son verdaderamente síntesis en fase gel, dado que el medio de reacción es una resina altamente solvatada. La expansión del volumen de los granos de resina por solvatación de su red polimérica se denomina *hinchado*, y es una característica muy importante a evaluar en este tipo de reacciones. Los solventes pueden penetrar en diferentes cantidades dentro de la resina, causando que el tamaño de los granos aumente. Sin ese hinchamiento los reactivos no llegan a los sitios de reacción en el interior del polímero.

Mientras que las resinas hidrofóbicas se hinchan apropiadamente en solventes apolares (aumentando de 3 a 8 veces el tamaño de sus granos), su hinchamiento es pobre en solventes próticos polares tales como alcoholes y agua.

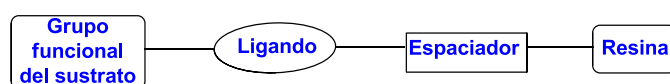
En la elección del soporte sólido también resulta fundamental la unión entre la resina y el sustrato.

Los ligantes o “*linkers*” son usualmente moléculas bifuncionales, las

cuales contienen un grupo funcional que los une al soporte sólido, y el otro grupo que permite una unión con el compuesto que se está sintetizando, la cual es selectivamente escindida al final de la síntesis. En muchas resinas los ligantes están unidos al soporte por medio de un espaciador flexible que disminuye en cierta medida la influencia de factores propios de la resina, como efectos estéricos o electrónicos. Además la presencia de largos espaciadores, constituye una ventaja a la hora de la caracterización de compuestos unidos al soporte sólido por técnicas espectroscópicas, ya que aumentan la movilidad del sustrato y reducen el ensanchamiento de los picos.

El ligante ideal debe ser fácil de preparar y lo suficientemente estable a las condiciones de reacción, y a su vez debe ser sensible a las condiciones de ruptura. Es deseable que no cause problemas de subproductos en la ruptura final.<sup>210</sup>

La selección apropiada del ligando a utilizar, determinará el éxito de la estrategia sintética en fase sólida. Considerando al soporte sólido como una matriz inerte y pasiva químicamente, los ligandos actúan como un grupo protector inmovilizado, el cual está unido a un grupo funcional del sustrato por unión covalente (Figura 11).

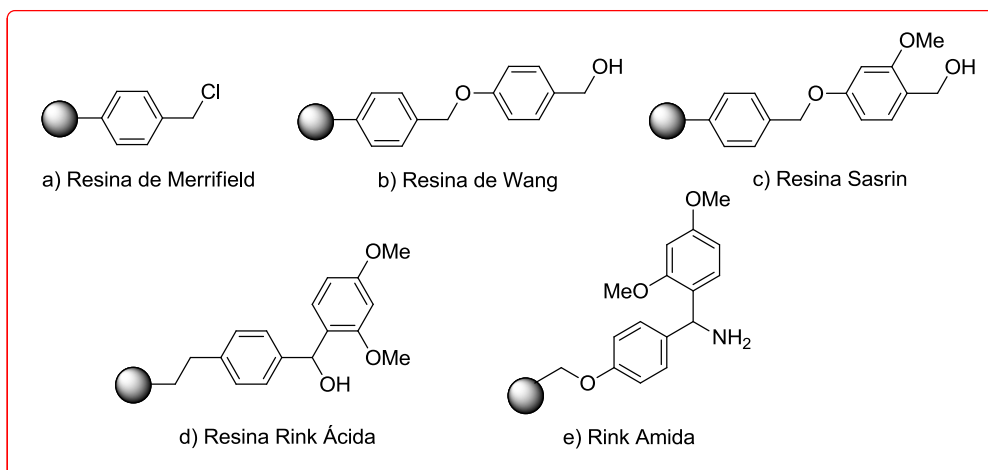


**Figura 11:** Unión del sustrato a la resina.

Generalmente los tipos de ligandos se clasifican según las condiciones empleadas para la liberación del producto. Los grupos más comunes son lábiles a ácidos o bases, fotolábiles, del tipo “safety-catch”, “*traceless*”, etc.

La unión más común al soporte es a través de un enlace éster de un ácido carboxílico del sustrato. Como ya fue mencionado, la resina de Merrifield (a, Esquema 81), es una derivatización simple de la cadena de poliestireno, donde a ciertos intervalos los núcleos aromáticos poseen una funcionalidad clorometilo. Este ligando no siempre cumple con los requerimientos de selectividad de las reacciones en fase sólida. Algunas veces puede no ser lo

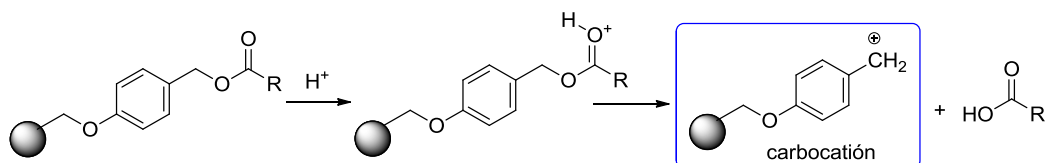
suficientemente estable durante la síntesis, y es muy estable en condiciones ácidas, por lo que, en general, requiere ácido fluorhídrico para producir la separación al final de la síntesis. Estas condiciones de ruptura tan enérgicas pueden afectar la estructura de la molécula que se está tratando de sintetizar.



**Esquema 81:** Diferentes ejemplos de soportes poliméricos.

La resina de Wang<sup>211</sup> (b, Esquema 81) es un polímero funcionalizado con un grupo *p*-alcoxibencilo por lo que se requieren condiciones ácidas más suaves (10-30% de TFA) para la separación del sustrato de la resina que en el caso de la resina de Merrifield. Los ligandos derivados de alcoholes bencílicos *p*-alcoxi-sustituídos permiten la ruptura bajo condiciones ácidas suaves. La acidólisis de la unión bencílica C-O será más fácil cuanto más estabilizado esté el carbocatión bencílico generado (Esquema 82).

Las resinas Sasrin y Rink Ácida (c y d, Esquema 81) son más lábiles a condiciones ácidas debido a la presencia de grupos donores de electrones unidos al anillo aromático que favorecen la ruptura en condiciones suaves al estabilizar el carbocatión bencílico intermediario.



**Esquema 82:** Mecanismo de escisión del sustrato de la resina de Wang.

Otra resina de uso común es la resina de Rink Amida (e, Esquema 81), generalmente utilizada en la preparación de amidas primarias. En este caso al tratarse de una unión amida, la liberación del producto también se realiza bajo condiciones ácidas.

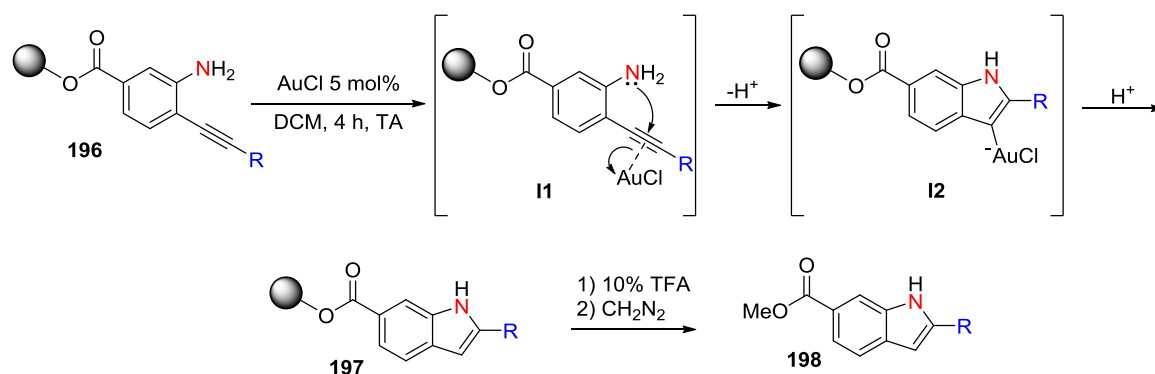
### **3.1.2. Síntesis de heterociclos en fase solida empleando catálisis por oro:**

En este capítulo se plantea el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas y metodologías más eficientes dirigidas a la preparación de diversos heterociclos de cinco y seis miembros que contengan oxígeno y nitrógeno en su estructura, para generar de este modo, bibliotecas de compuestos biológicamente prometedores, utilizando la química recientemente desarrollada de los catalizadores de oro.

El desarrollo de nuevas metodologías adaptadas a la fase sólida es de suma importancia dado su impacto en la química medicinal. Debido a esto, la aplicación de la química organometálica a la síntesis orgánica en fase sólida (SPOS) se ha incrementado sustancialmente en la última década.<sup>7 6</sup> Paralelamente, en los últimos años la catálisis homogénea por oro ha alcanzado un alto nivel de desarrollo.<sup>104; 212</sup> Sin embargo, la aplicación de este metal a SPOS es muy limitada.<sup>213</sup>

El único antecedente que combina SPOS y catálisis homogénea con oro descrito hasta el momento es un trabajo realizado por nuestro grupo de investigación.<sup>213</sup> En este manuscrito, se describe la obtención de indoles sobre un soporte polimérico utilizando como etapa clave de la secuencia sintética una ciclación por adición de un heteroátomo a un alquino activado con oro. Utilizando esta estrategia, se llevo a cabo la síntesis de una biblioteca de indoles sustituidos en posición 2 (**198**) a partir de las 2-alquinilanilinas **196** soportadas sobre resina de Wang (Esquema 83). En este caso, AuCl fue más eficiente que su contraparte de Au (III) para el paso clave de heteroanulación. Bajo las condiciones optimizadas, AuCl catalizó la formación de los indoles con un alto rendimiento, en particular para los alquinos sustituidos aromáticamente.



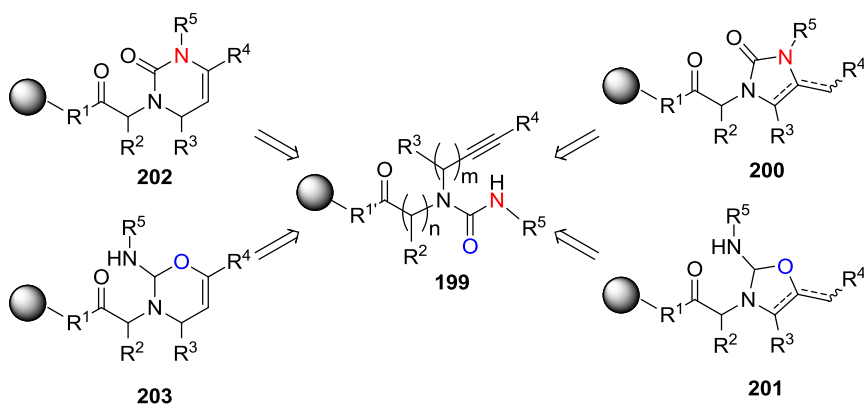


$\text{R} =$  -Ph 34(94)%<sup>a</sup>; -PhCH<sub>3</sub> 14(93)%; -PhOCH<sub>3</sub> 13(93)%;  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 5(14)%; -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> 22(45)%; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl 15(25)%

<sup>a</sup> El primer número indicado corresponde a los rendimientos totales (5 pasos) y los indicados entre parentesis al paso de ciclación catalizado por oro.

### Esquema 83: Síntesis de índoles en fase sólida.

Luego de haber comprobado la factibilidad de la catálisis por oro en reacciones de síntesis sobre soporte sólido, nos propusimos como siguiente objetivo extender esta estrategia a otro tipo de subestructuras de interés, por ejemplo N-heterociclos. Es por esto, que decidimos sintetizar una familia de propargilureas **199** altamente funcionalizadas unidas al soporte polimérico, las cuales luego se someterán al paso de ciclación catalizada con oro con el objeto de obtener una pequeña biblioteca de heterociclos de potencial interés biológico. Es importante destacar que estas ureas propargílicas **199** poseen la característica de ser nucleófilos bidentados,<sup>127</sup> es decir poseen dos átomos bien posicionados, el nitrógeno y el oxígeno de la urea capaces de actuar como nucleófilos en una cicloisomerización intramolecular catalizada por oro. Los potenciales productos heterocíclicos (**200-203**) de la cicloisomerización de **199** por catálisis con oro se detallan en la Figura 12.



**Figura 12:** Posibles modos de cicloisomerización catalizada con oro de las propargilureas **199**.

### 3.2. Objetivos del capítulo.

En base a lo expuesto, el objetivo general de este capítulo es sintetizar una biblioteca de heterociclos altamente funcionalizados similares a drogas utilizando la catálisis áurica para el paso de la ciclación. Para esto nos valemos de los siguientes objetivos específicos:

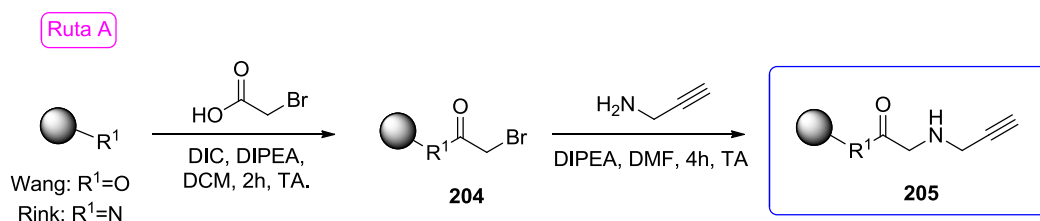
- Desarrollar una secuencia sintética, simple y versátil que nos permita obtener una familia de propargilureas altamente funcionalizadas utilizando química en fase sólida.
- Aprovechando las características de los catalizadores homogéneos de oro, se propone estudiar y explotar la combinación de la catálisis por oro con la química orgánica en fase sólida.
- Estudiar los posibles tipos de cicloisomerizaciones de propargilureas unidas a un soporte polimérico utilizando catálisis con oro.
- Realizar un *screening* analítico de catalizadores de oro, a fin de poder establecer las condiciones óptimas para la ciclación.
- Evaluar que las condiciones utilizadas para la escisión del compuesto de la resina no estén involucradas en el proceso de ciclación.
- Generar una pequeña biblioteca de compuestos heterocíclicos con distintos puntos de variabilidad de la estructura molecular.

- Evaluar la actividad biológica de los heterociclos obtenidos frente a diferentes objetivos biológicos.

### 3.3. Resultados y discusión.

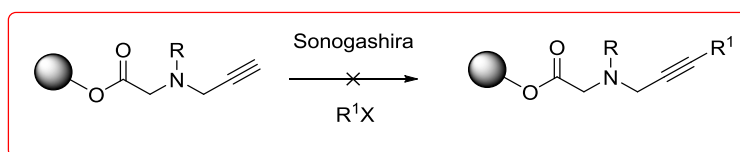
#### 3.3.1. Síntesis de propargilureas unidas a un soporte solido:

Para comenzar con este proyecto, se prepararon derivados de propargilureas (**199**) unida a resina de Wang y/o Rink a fin de estudiar los posibles tipos de ciclación para obtener diferentes derivados heterocíclicos. Con este propósito, se llevó a cabo una secuencia sintética que comenzó con el acoplamiento del ácido bromoacético al soporte polimérico (**204**), el cual fue posteriormente tratado con propargilamina para obtener las propargilaminas **205** inmovilizadas al soporte sólido (Esquema 84).



**Esquema 84:** Síntesis de propargilaminas inmovilizadas mediante la ruta A.

Los intentos de generar alquinos internos, con el objeto de introducir variabilidad en esta etapa, a través de reacciones de Sonogashira sobre estas propargilaminas terminales **205** no fueron exitosos (Esquema 85; tabla 16).

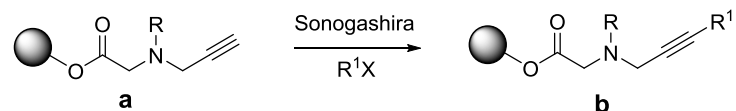


**Esquema 85:** Reacción de Sonogashira.

Esto puede deberse a que las propargilaminas inmovilizadas al soporte polimérico **205** pueden actuar como una base, compitiendo con la amina terciaria típicamente utilizada para las condiciones clásicas de Sonogashira.<sup>214</sup> Por lo tanto, es posible que la propargilamina unida al polímero esté actuando en la reacción como una base, análogamente a la  $Et_3N$  usada en la reacción,

en lugar de actuar como un nucleófilo acetilénico. Por otra parte, la supresión de la reacción de acoplamiento causada por la interacción directa del átomo de N con el complejo de paladio, tal como fue postulado por Santelli y colaboradores,<sup>215</sup> no puede ser excluida. Además, Erdelyi y Gogoll discutieron acerca de la descomposición mediada por aminas del catalizador como un proceso competitivo.<sup>216</sup> Por otra parte, los factores estéricos pueden desempeñar un papel importante en estas reacciones. El grupo de Nakamura realizó sin inconvenientes acoplamientos de Sonogashira en solución con bromuros de heteroarilo y N,N-diisopropilpropargilamina.<sup>217</sup> Además, el grupo de Santelli obtuvo los mejores resultados con aminas terciarias voluminosas.<sup>215</sup> En estos casos, es concebible que el volumen de la amina supere su alta basicidad en la reacción.

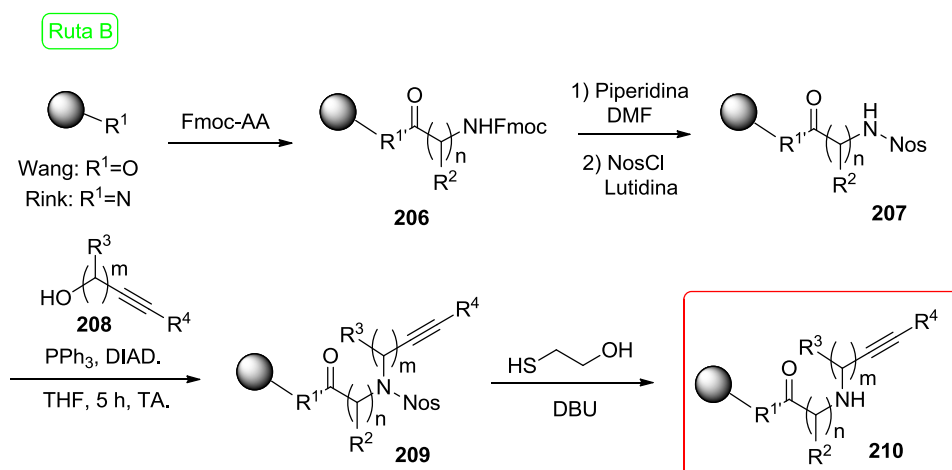
**Tabla 16:** Condiciones de reacción de Sonogashira:



Entrada	Resina	R	Catalizador	R <sup>1</sup> -X	Solvente	T°	Tiempo h	Resultados 18 h
1	Wang	Tosil-Urea	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 5mol%/ICu 10mol%	BrPh 3Eq	DMF/Et <sub>3</sub> N (0.5;0,5ml)	TA	2,4,18	Producto ciclado <sup>a218; 219</sup>
2	Wang	H	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 5mol%/ICu 10mol%	BrPh 3Eq	DMF/Et <sub>3</sub> N (0.5;0,5ml)	TA	2,4,18	MP(30%), Dímero (63%), producto (7%)
3	Wang	H	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 5mol%/ICu 10mol%	BrPh 12 Eq	DMF/Et <sub>3</sub> N (0.5;0,5ml)	TA	2,4,18	MP(92%), Dímero (8%)
4	Wang	H	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 5mol%/ICu 10mol%	BrPh 12 Eq	DMF/Et <sub>3</sub> N (0.5;1,5ml)	120°C, MW	25 min	Producto desconocido (97%), producto Sonogashira (3%)
5	Wang	H	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 15mol%/ICu 30mol%	BrPh 12 Eq	DMF/Et <sub>3</sub> N (1;1 ml)	TA	2,4,18	MP (82%), Dímero (15%), producto Sonogashira (3%)
6	Wang	H	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 5mol%/ICu 10mol%/ PPh <sub>3</sub> 10mol%	BrPh 3Eq	DMF/Et <sub>3</sub> N (1;1 ml)	TA; 60°C	2,4,18	MP (41%), Dímero (24%),Producto desconocido (35%)
7	Wang	Nos	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 5mol%/ICu 10mol%/ PPh <sub>3</sub> 10mol%	BrPh 3Eq	DMF/Et <sub>3</sub> N (1;1 ml)	TA	2,4,18	Producto desconocido
8	Wang	Nos	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 15mol%/ICu 30mol%/ PPh <sub>3</sub> 30mol%	BrPh 12 Eq	DMF/Et <sub>3</sub> N (0.5ml; gotas)	TA	2,4,8	MP (43%), Producto desconocido (57%)
9	Rink	Nos	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 15mol%/ICu 30mol%/ PPh <sub>3</sub> 30mol%	BrPh 12 Eq	DMF/Et <sub>3</sub> N (0.5ml; gotas)	TA	2,4,18	Producto desconocido

Cada análisis se realizó con 100mg de resina previamente lavada en solvente anhidro; en cada caso el solvente anhidro y la Et<sub>3</sub>N fueron desgasificadas con Argón. Al finalizar la reacción la resina se lavó con DMF (3 veces) y DCM (3 veces). Todas las reacciones fueron analizadas a las 2, 4 y 16 horas, luego de la adición de una solución TFA 50% durante 40 minutos, seguidamente se evaporó el TFA y el DCM, se disolvió en MeCN calidad HPLC para luego analizar mediante Liquid Chromatography-Masa Spectroscopy (LC-MS). MP: material de partida. a- producto ciclado: el paladio cataliza la ciclación mediante un ataque nucleofílico al triple enlace

Para solucionar este inconveniente, se llevó a cabo una ruta sintética alternativa a partir de aminoácidos protegidos con Fmoc unidos a resinas (**206**). Luego de eliminar el grupo protector Fmoc, se activó el grupo amino a través de una reacción de nosilación y posteriormente se incorporaron diversos alquinos **208** a través de reacciones de Mitsunobu. Finalmente, se llevó a cabo la remoción del grupo nosilo empleando mercaptoetanol en medio básico con el objeto de obtener las versátiles propargilaminas **210** (Esquema 86).<sup>220</sup>



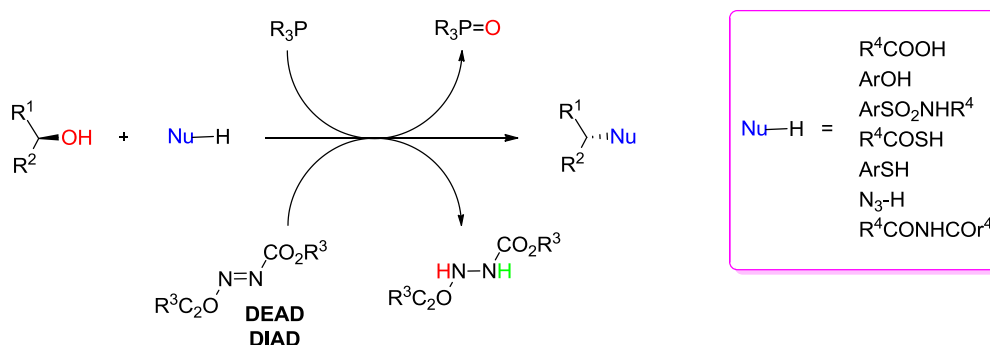
**Esquema 86:** Síntesis de propargilaminas inmovilizadas mediante la ruta B.

Esta estrategia no sólo evita el uso de la reacción de Sonogashira para introducir variabilidad en posición  $R^4$  sino que permite añadir varios puntos de diversidad adicionales ( $R^2$ ,  $R^3$  y  $m$ ) basados en el uso de aminoácidos comerciales protegidos con Fmoc y alquínil alcoholes. La etapa clave para la formación de las propargilaminas **210** es la formación de la amina secundaria a través de una reacción de Mitsunobu y posterior remoción del nosilo activador.

La conversión de aminas primarias en las correspondientes aminas secundarias, no es un proceso tan sencillo como parece. La alquilación de aminas primarias con haluros o sulfonatos de alquilo conduce con frecuencia a la formación de las indeseadas aminas terciarias y/o las sales de amonio cuaternario. La alquilación reductiva con aldehídos o cetonas usando  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  produce a menudo aminas terciarias, a menos que la amina secundaria deseada esté impedida estéricamente. Tal vez la reducción de N-monoalquilamidas con agentes reductores fuertes como  $\text{LiAlH}_4$ , DIBAL o

borano podría ser el procedimiento más fiable. Para eludir estos problemas, se han descrito las alquilaciones de Mitsunobu de sulfonamidas<sup>221</sup> y trifluoroacetamidas;<sup>222</sup> con el posterior paso de remoción del grupo protector, en nuestro caso el nosilo.

La reacción de Mitsunobu es el acoplamiento deshidratante de un alcohol primario o secundario a un pronucleófilo (NuH), la cual está mediada por la reacción entre un dialquil azodicarboxilato y una trialquil- o triarilfosfina (Esquema 87).<sup>223</sup>



**Esquema 87:** Reacción general de Mitsunobu.

La reacción se nombró de este modo en honor a su descubridor Oyo Mitsunobu que publicó este tipo de reacciones en el año 1967.<sup>224; 225</sup> En la reacción "convencional" de Mitsunobu, existe una amplia gama de pronucleófilos que pueden participar en la reacción. Los pronucleófilos adecuados incluyen ácidos (tio) carboxílicos, (tio) fenoles, imidas y sulfonamidas, que permiten la formación de enlaces C-O, C-S y C-N (Esquema 87). En nuestro caso, nuestro pronucleófilo es la sulfonamida **207** que forma un enlace C-N bajo las condiciones de Mitsunobu.

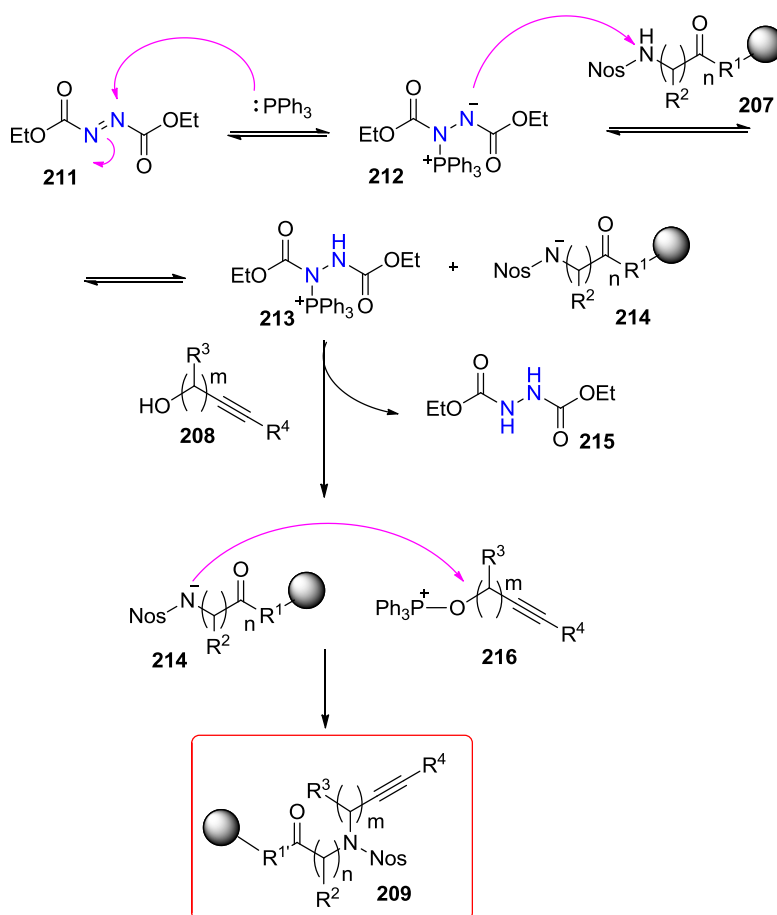
Se establece que el pKa del pronucleófilo debe ser alrededor de 12 o menos, para obtener una reacción satisfactoria con los reactivos típicos de Mitsunobu dietil azodicarboxilato (DEAD,  $R^3 = Et$  en el Esquema 87) o diisopropil azodicarboxilato (DIAD,  $R^3 = iPr$  en el Esquema 87) y trifetilfosfina ( $PPh_3$ ). Esta "regla del pKa" proviene del mecanismo de la reacción en donde la betaína, que resulta de la reacción entre DEAD y  $PPh_3$ , tiene un pKa de aproximadamente 12 y es la responsable de eliminar el protón ácido del

pronucleófilo (Esquema 88). Si esto no sucede, se producirá la alquilación del DEAD, que es una reacción secundaria indeseable de la reacción de Mitsunobu. Las nosil sulfonamidas, que tienen un pKa de alrededor de 10, han probado ser excelentes nucleófilos en este tipo de reacciones y es por ello que las aminas provenientes de los aminoácidos **206** fueron nosiladas para lograr la funcionalización C-N. La reacción de Mitsunobu se lleva a cabo en condiciones suaves, esencialmente neutrales, y típicamente a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente. Los solventes más comunes para la reacción, incluyen THF, dietil éter, DCM y tolueno, aunque a veces se han usado disolventes más polares incluyendo acetato de etilo, MeCN y DMF.

A pesar de que la reacción de Mitsunobu es ampliamente utilizada en la química orgánica sintética, los detalles del mecanismo, particularmente en las etapas intermedias, son todavía objeto de debate y de intensos estudios.<sup>226; 227; 228</sup>

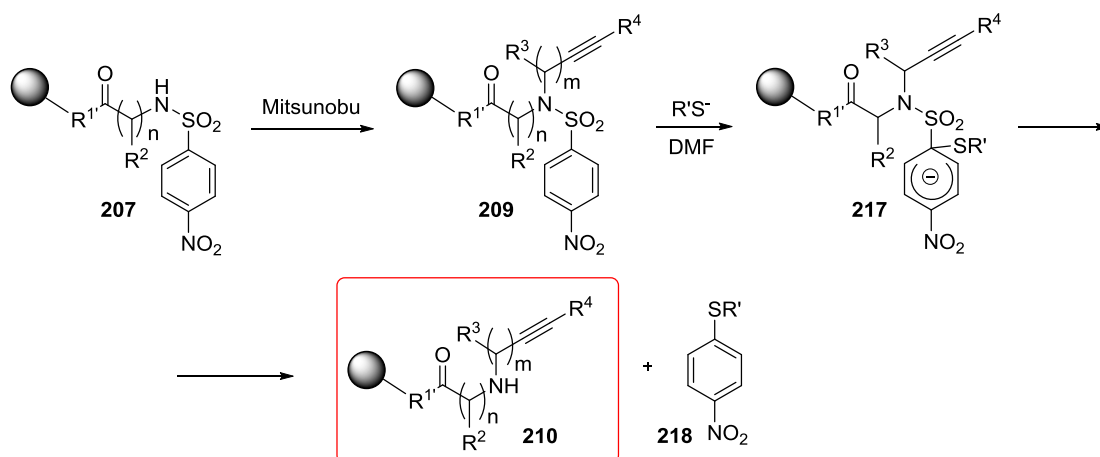
Una vía posible, que describe el mecanismo para la reacción de Mitsunobu se muestra en el Esquema 88. La primera etapa es la formación de la betaína de Morrison-Brunn Huisgen (MBH) **212**, mediante el ataque nucleofílico de la trifenilfosfina al DEAD. En la etapa siguiente, esta betaína **212** desprotona a la nosil amina **207** para formar la amina desprotonada **214** y la especie iónica **213**, la cual reacciona con el alcohol propargílico **208** para formar la sal alcoxifosfonio principal **216**. Finalmente, el ataque nucleofílico de la amina desprotonada **214** al alcoxifosfonio **216** genera el producto de la reacción de Mitsunobu **209**.<sup>224; 229</sup>





**Esquema 88:** Mecanismo de la reacción de Mitsunobu.

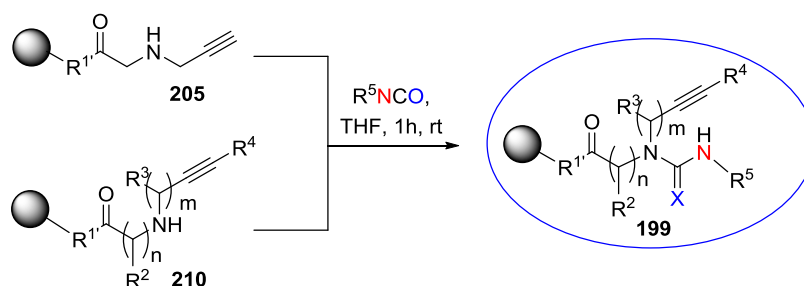
Las condiciones de desprotección de sulfonamidas emplean tioles en medio básicos, por ejemplo en nuestro caso se logra una fácil remoción del grupo nosilo de la propargilamina **209** mediante el empleo de mercaptoetanol en presencia de DBU, utilizando como solvente DMF. El mecanismo de desprotección ocurre presumiblemente a través de la formación del complejo de Meisenheimer **217**, dando la amina secundaria deseada **210** (Esquema 89). Por otra parte, en la literatura están descriptos procesos similares que se han llevado a cabo de manera exitosa mediante el tratamiento de la nosil amina con  $\text{PhSH}$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en DMF a  $23^\circ\text{C}$ . Alternativamente, se puede efectuar dicha desprotección empleando  $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{H}$  y  $\text{LiOH}$  en DMF a  $23^\circ\text{C}$ .<sup>220</sup> Estos procedimientos pueden ser aplicados a la síntesis de una amplia gama de aminas secundarias.<sup>220</sup>



**Esquema 89:** Mecanismo de remoción del grupo protector nosilo.

A continuación, habiendo optimizado las rutas A y B para obtener las propargilaminas **205** y **210**, se procedió a la síntesis de diversas propargilureas **199** empleando diferentes isocianatos (Esquema 90). Se logró obtener una gran diversidad de compuestos mediante el empleo de distintas resinas, utilizando diferentes aminoácidos y alcoholes propargílicos internos; además se pudo introducir variabilidad en la naturaleza de las ureas a partir del empleo de fenilisocianato, tosilisocionato, bencilisocianato y feniltioisocianato (Tabla 17). En este punto es importante destacar que todos aquellos sustratos sintetizados en la resina de Wang (unión éster) requerían un procedimiento de reacción de formación de urea muy meticuloso. En este paso un exceso de reactivo o mayores tiempo de reacción conducían a la liberación prematura de los compuestos lineales debido a la reacción entre la urea formada y el linker éster, esta observación fue notoria en el caso de ureas derivadas de tosilisocianato ya que las mismas son mas reactivas debido a su mayor poder nucleofílico (Esquema 91a). Para mejorar este aspecto se evaluó la posibilidad de introducir un  $\beta$  amino ácido como primer “building block” (entrada **199h**,  $\beta$ -alanina); sin embargo, los resultados finales no fueron los esperados y en este caso en particular el clivaje de la resina fue completo debido a que se favorece la formación de un anillo de 6 miembros, perdiendo de este modo la propargilurea en los lavados de la resina (Esquema 91b). Una posible solución a este inconveniente sería utilizar GABA como primer “building block”, lo cual nos permitiría, en teoría, evitar el clivado prematuro de la resina dado que conduciría a la formación de un anillo de 7 miembros, dificultando de este modo

la ciclación (Esquema 91c). Afortunadamente, condiciones de reacción más robustas podían ser aplicadas al utilizar rink amida (unión al polímero tipo amida) la cual es más resistente a las hidrólisis, esto se evidencia en mejores rendimientos de las ureas deseadas con este tipo de resina. De este modo se logró sintetizar una familia de diecisiete propargilureas altamente funcionalizadas, las cuales constituyen los sustratos del paso clave en la secuencia sintética: la ciclación catalizada con oro.

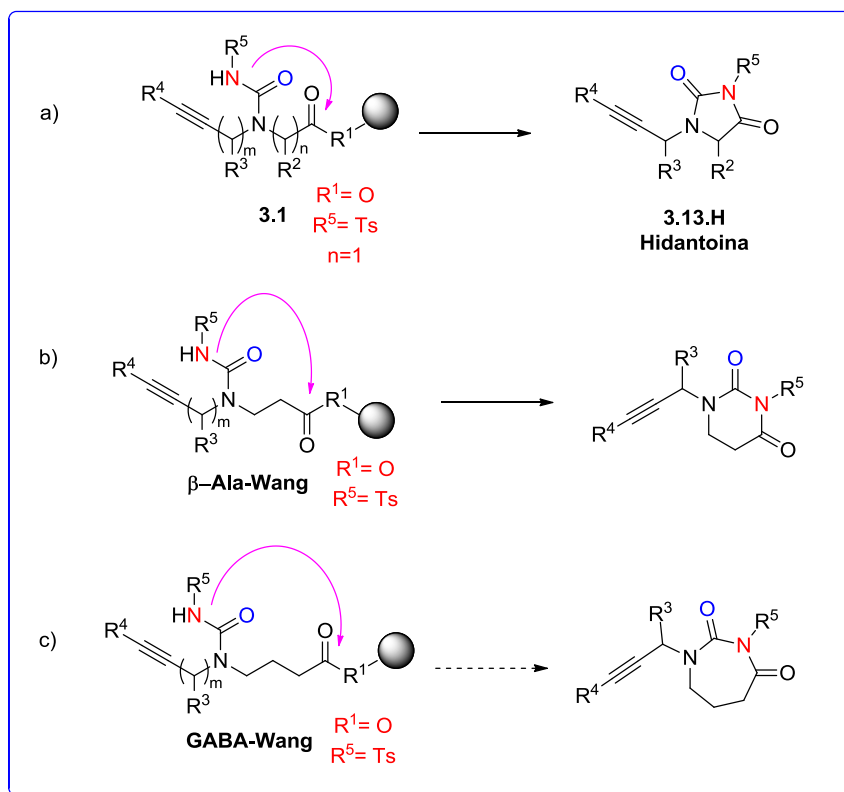


**Esquema 90:** Síntesis de propargilureas **199**.

**Tabla 17:** Síntesis de propargilureas **199**.

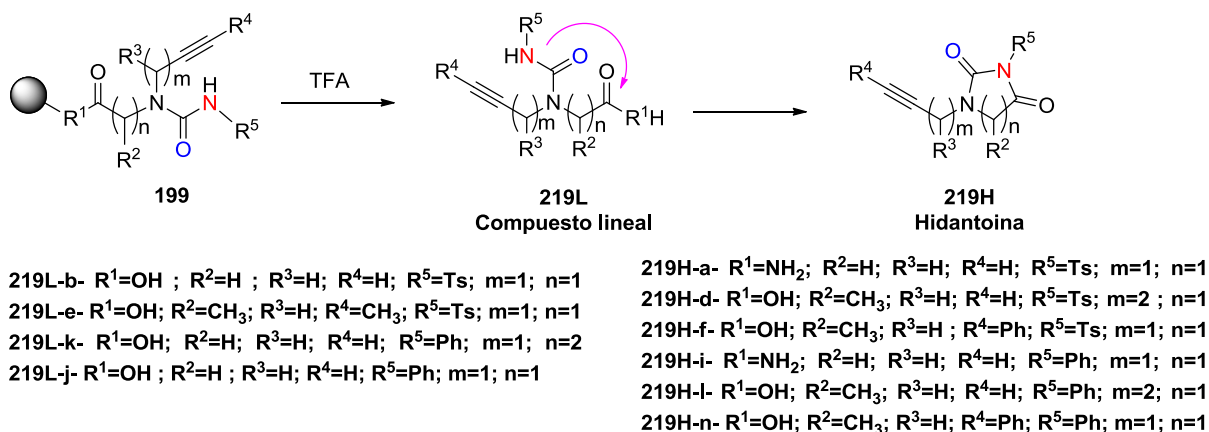
Entrada	Propargilureas	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	N	R <sup>3</sup>	M	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	Rend.(%)
1	<b>199a</b>	NH <sub>2</sub>	H	1	H	1	H	Ts	O	94
2	<b>199b</b>	OH	H	1	H	1	H	Ts	O	41
3	<b>199c</b>	OH	H	2	H	1	H	Ts	O	NC
4	<b>199d</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	H	2	H	Ts	O	49
5	<b>199e</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	H	1	CH <sub>3</sub>	Ts	O	19
6	<b>199f</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	H	1	Ph	Ts	O	62
7	<b>199g</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	1	H	Ts	O	NC
8	<b>199h</b>	βAlaOH	CH <sub>3</sub>	1	H	1	Ph	Ts	O	NC
9	<b>199i</b>	NH <sub>2</sub>	H	1	H	1	H	Ph	O	94
10	<b>199j</b>	OH	H	1	H	1	H	Ph	O	98
11	<b>199k</b>	OH	H	2	H	1	H	Ph	O	96
12	<b>199l</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	H	2	H	Ph	O	33
13	<b>199m</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	H	1	CH <sub>3</sub>	Ph	O	NC
14	<b>199n</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	H	1	Ph	Ph	O	83
15	<b>199o</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	1	H	Ph	O	NC
16	<b>199p</b>	NH <sub>2</sub>	H	1	H	1	H	Ph	S	NC
17	<b>199q</b>	NH <sub>2</sub>	H	1	H	1	H	Bn	O	NC

*Nota: NC = no calculado. Rendimientos calculados luego de la escisión del compuesto de la resina.*



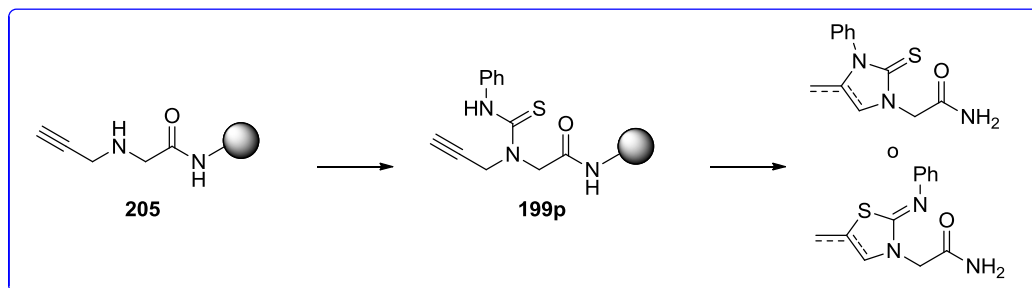
**Esquema 91:** Modos de ciclación mediante ataque nucleofílico al carbono carbonílico del linker.

Una vez obtenidos los diecisiete sustratos lineales (**199**) propicios para la cicloisomerización, el primer aspecto a evaluar consistió en determinar si el ácido trifluoroacético (TFA), usado en el paso final de la secuencia sintética para separar el compuesto de la resina, era capaz de promover la ciclación entre el alquino y la funcionalidad urea. El análisis de estos compuestos acíclicos inmovilizados nos permitiría, al mismo tiempo calcular el rendimiento y la pureza de dichos intermediarios. De esta manera, sometimos a las resinas acíclicas **199** a un tratamiento con el cóctel de escisión (TFA 50 % en DCM), aislando en la mayoría de los casos los compuestos con la funcionalidad alquino inalterada, presente ya sea en los compuestos lineales esperados (**219L**) o en las hidantoínas cíclicas correspondientes (**219H**) (Esquema 92). Dichas hidantoínas cíclicas se generan mediante el ataque nucleofílico del nitrógeno de la urea al carbono carbonílico del linker ester o amida catalizado por el TFA. De esta forma, probamos que el paso de la escisión de la resina no está involucrado en la cicloisomerización entre el alquino y la urea.



## Esquema 92: Escisión del soporte polimérico de las propargilureas utilizadas como sustrato.

Solamente en el caso de la tiourea obtenida **199p** (entrada 16 de la tabla 17), observamos que el tratamiento ácido con TFA, produjo un producto ciclado carente de la funcionalidad alquino. Probablemente, el mayor poder nucleofílico de las tioureas en relación a sus análogos oxigenados es suficiente para iniciar la cicloisomerización en presencia de ácido (Esquema 90).



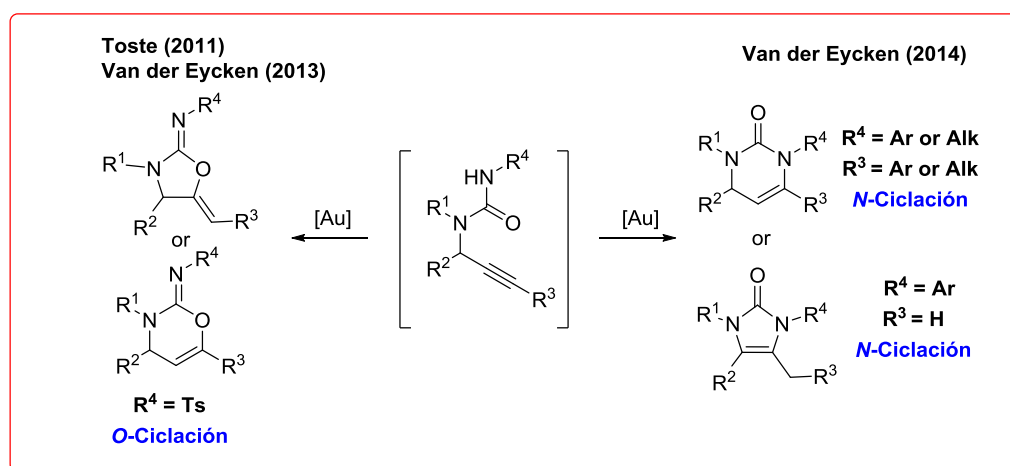
## Esquema 90: Cicloisomerización de la tiourea **199p**.

### 3.3.2. Estudio de la cicloisomerización catalizada con oro de propargilureas unidas a un soporte sólido.

#### 3.3.2.1. Antecedentes:

En solución existen varios estudios sobre la cicloisomerización de alquiniureas, algunos de ellos involucran la síntesis de heterociclos bicíclicos a partir de (*orto*-arilalquini)ureas<sup>230; 231</sup> y otros describen la formación de heterociclos monocíclicos a partir de propargilureas generadas *in situ*.<sup>232; 233</sup> En

el caso de las propargilureas acíclicas derivadas de isocianato de tosilo, se observa predominantemente una O-ciclación bajo catálisis áurica (Figura 12).<sup>233; 234</sup> Por el contrario, cuando ureas propargilicas acíclicas derivadas de isocianatos de alquilo o arilo se sometieron a catálisis con oro, se observó una cicloisomerización a través de la formación de un nuevo enlace C-N (N-ciclación).<sup>235</sup> En el caso de los alquinos internos ( $R^3 = \text{Ar}$  o  $\text{Alk}$ ), la cicloisomerización resultó en la formación de 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas a través de una 6-*endo*-N-cicloisomerización. Por otro lado, cuando el alquino es terminal, se obtienen imidazol-2-onas a través de un mecanismo 5-*exo*-dig (Figura 12).

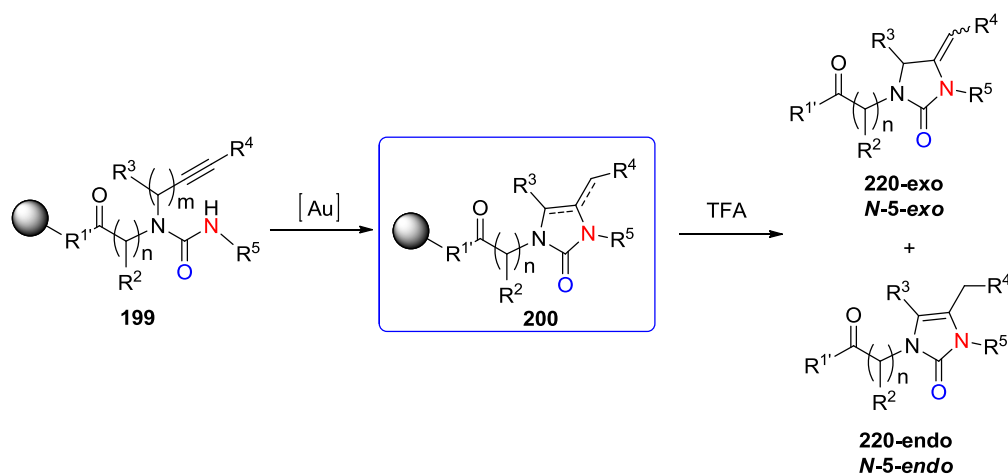


**Figura 12:** Cicloisomerizaciones catalizadas por oro de propargilureas generadas *in situ* en solución.

### 3.3.2.2. Screening de catalizadores de oro:

Basándonos en los antecedentes anteriormente detallados, y contando con una familia de diversas propargilureas acíclicas unidas al polímero (Ver tabla 17), nos propusimos evaluar distintas condiciones de reacción para la cicloisomerización catalizada por oro. El estudio de este paso clave promovido por oro se organizó en base a las cuatro familias de ureas generadas: fenil ureas, tosil ureas, bencil ureas, y feniltio-ureas. Como ya se mencionó previamente, la propargilfeniltio-urea (**199p**) cicló en presencia de TFA mediante la funcionalidad alquino, este hecho se evidenció por LC-MS y por RMN. Concluimos que la cicloisomerización entre el alquino y la tiourea puede deberse al mayor poder nucleofílico del átomo de azufre.

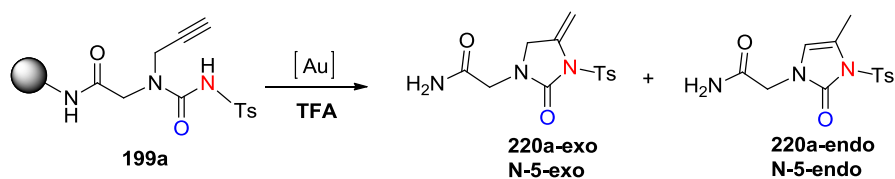
Seguidamente, se examinaron diferentes condiciones para la cicloisomerización catalizada con oro usando propargilureas derivadas de tosil-isocianatos (resina **199a**, R<sup>5</sup>=Ts, Tabla 18), fenil-isocianatos (resina **199i**, R<sup>5</sup>=Ph, Tabla 19) y Bencil-isocianatos (resina **199q**, R<sup>5</sup>=Bn). Las condiciones evaluadas fueron 5mol% de diferentes catalizadores de oro, en DCM anhidro o mezcla de solvente DCM/MeCN, variando el tiempo de reacción y la temperatura. La finalización de la reacción fue evaluada mediante LC/MS luego de la escisión del heterociclo de la resina con TFA (Esquema 91).



**Esquema 91:** Cicloisomerización catalizada con oro de propargilureas unidas a soporte sólido.

**3.3.2.2.1. Screening analítico de la ciclación catalizada por oro de propargilureas derivadas de tosilisocianato (resina **199a**, R<sup>5</sup>=Ts) (Tabla 18):**

**Tabla 18:** Evaluación de las condiciones de ciclación de propargilureas derivadas de tosil isocianato (resina **199a**, R<sup>5</sup>=Ts).



Entrada	Condiciones	Tiempo (h)	MP	220a-exo	220a-endo
1	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub> DCM, TA.	1	0	81	11
		2	0	72	24
		3.5	0	69	27
		16	0	65	33
2	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgOTf DCM, TA.	1	34	42	19
		2	0	74	24
		3.5	0	81	19
		16	0	56	44
3	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub> DCM, TA.	1	27	39	29
		2	5	52	38
		3.5	0	58	39
		16	0	48	48
4	Ph <sub>3</sub> PAuCl DCM, TA.	1 <sup>a</sup>	-	-	-
		2	64	31	1
		3.5	51	45	1
		16	31	57	12
5	AuCl DCM:MeCN(5:1), TA.	1	3	65	26
		2	0	62	34
		3.5	0	63	34
		16	0	69	31
6	AuCl <sub>3</sub> DCM:MeCN(5:1), TA.	1	0	75	8
		2	0	77	5
		3.5	0	75	6
		16	0	77	6
7	AuCl <sub>3</sub> MeCN, 80°C	1	-	-	-
		2	0	54	30
		3.5	0	66	23
		16	0	65	27

Todas las pruebas se llevaron a cabo utilizando la resina **199a** (R<sup>1</sup> = NH; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H; R<sup>5</sup> = Ts; n, m = 1) y 5 mol% de catalizador. Los resultados de la ciclación se analizaron por LC/MS ( $\lambda$  = 240 nm) y por espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN. Los números en las columnas representan la relación LC/MS de material de partida (MP), producto exo ciclado **220a-exo** y el producto endo ciclado **220a-endo**. a) No analizado.

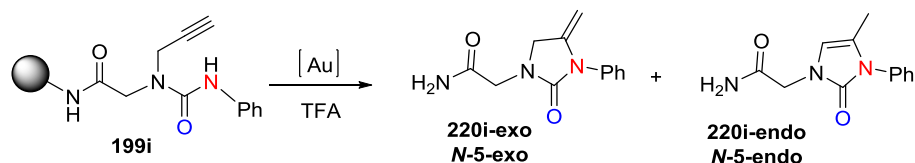


En la mayoría de las condiciones ensayados con tosil ureas, el paso clave de catálisis por oro fue notablemente eficiente (> 84%) y la reacción se completó en 1 hora, a excepción del uso de  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  como catalizador, en cuyo caso la ciclación continuó incompleta a pesar de la extensión del tiempo de reacción (Entrada 4). Las ciclaciones promovidas por diferentes catalizadores de oro (I) tuvieron éxito, pero el uso de  $\text{AuCl}$  presentó el tiempo de reacción más corto (Entrada 5). A pesar de que la presencia de  $\text{Au(III)}$  condujo a los mismos heterociclos finales, la reacción exhibió una selectividad ligeramente inferior, produciendo además pequeñas cantidades de productos secundarios no identificados (entradas 6 y 7). El calentamiento de la mezcla de reacción no presentó modificaciones notables en el resultado de la cicloisomerización. En general, la cicloisomerización exhibió una excepcional quimioselectividad hacia la ciclación *N*-5-*exo*-dig proporcionando sólo las imidazolidin-2-onas **220a**. Sin embargo, en todos los casos se observó una mezcla separable de productos de ciclación *exo* y *endo* (**220a-*exo*** y **220a-*endo***, respectivamente). Esta mezcla de productos *exo-endo* es probablemente el resultado de la migración parcial del doble enlace promovido por oro o TFA durante la escisión, sin embargo, como se explicará con más profundidad en el apartado 3.3.2.3 de este capítulo, es necesario aclarar que ambas estructuras (*endo-exo*) provienen del mismo mecanismo de cicloisomerización.

#### 3.3.2.2.2. *Screening* analítico de la ciclación catalizada por oro de propargilureas derivadas de fenil isocianato (resina 199i, $\text{R}^5=\text{Ph}$ ) (Tabla 19):

Conociendo las diferencias citadas en la literatura acerca de las cicloisomerizaciones catalizadas por oro entre propargilureas derivadas de isocianatos de tosil y propargilureas derivados isocianatos de fenilo (Figura 12)<sup>233; 234; 235</sup>, se decidió explorar el efecto de la cicloisomerización catalizada con oro en la familia de fenil-ureas unidas a la resina (Tabla 19).

**Tabla 19:** Evaluación de las condiciones de ciclación de propargilureas derivadas de fenil isocianato (resina **199i**, R<sup>5</sup>=Ph).



Entrada	Condiciones	Tiempo (h)	MP	220i-exo	220i-endo
1	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub> DCM, TA	1	6	94	-
		2	6	94	-
		3.5	7	93	-
		16	19	81	-
2	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgOTf DCM, TA	1	8	92	-
		2	8	92	-
		3.5	9	91	-
		16	5	95	-
3	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub> DCM, TA	1	0	100	-
		2	1	99	-
		3.5	1	99	-
		16	0	100	-
4	Ph <sub>3</sub> PAuCl DCM, TA	1	97	3	-
		2	11	89	-
		3.5 <sup>a</sup>	-	-	-
		16	3	97	-
5	AuCl DCM:MeCN (5:1), TA	1	4	96	-
		2	4	96	-
		3.5	5	95	-
		16	5	95	-
6	AuCl <sub>3</sub> DCM:MeCN (5:1), TA	1	4	96	-
		2	5	95	-
		3.5	6	94	-
		16	5	95	-

Todas las pruebas se llevaron a cabo utilizando la resina **199i** (R<sup>1</sup> = NH; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H; R<sup>5</sup> = Ph; n, m = 1) y 5 mol% de catalizador. Los resultados de la ciclación se analizaron por LC/MS ( $\lambda$  = 240 nm) y por espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN. Los números en las columnas representan la relación LC/MS del material de partida (MP), producto exo ciclado **220i-exo** y el producto endo ciclado **220i-endo**.

Afortunadamente, la reacción se llevó a cabo con altos rendimientos (> 81%) y excelente quimio- y regio-selectividad. Todos los catalizadores ensayados produjeron el producto de cicloisomerización con rendimientos casi cuantitativos en 1h de reacción (entradas 1-3, 5 y 6), con la excepción del

catalizador  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  que necesita 2h para proporcionar 89% del producto (entrada 4), mostrando una tendencia análoga a la observada en el análisis de la familia con  $\text{R}^5=\text{Ts}$ . Sin embargo, al contrario de las propargilureas derivadas de isocianato de tosilo (Tabla 18), sólo se detectó el isómero **220i-exo**, por lo tanto, se deduce que no se produce una migración del doble enlace para obtener el compuesto termodinámicamente más estable **220i-endo** en el ensayo analítico.

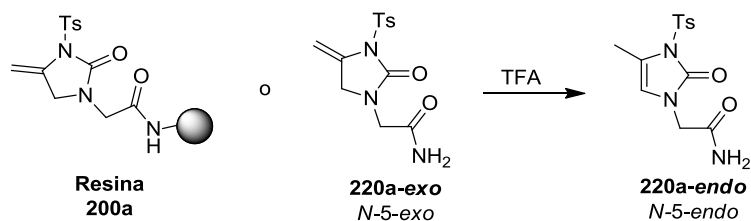
### 3.3.2.2.3. *Screening* analítico de la ciclación catalizada por oro de propargilureas derivadas de Bencilisocianato (resina 199q, $\text{R}^5=\text{Bn}$ ).

Para las ureas propargílicas derivadas de bencilisocianatos se llevó a cabo el mismo *screening* analítico de catalizadores efectuado para tosíl- y fenil-ureas. Si bien el análisis de RMN de protones de determinados crudos de reacción seleccionados probó la formación de los productos ciclados deseados, los resultados obtenidos en los ensayos analíticos fueron irregulares y presentaron dificultad de reproducibilidad. Por lo tanto, en este caso creemos que es necesario un análisis más profundo de los datos además de realizar más experimentos a fin de llegar a una conclusión sólida como la arrojada por el resto de las propargil ureas evaluadas.

### 3.3.2.3. Estudio del factor responsable de la migración del doble enlace en tosíl ureas sometidas a la ciclación catalizada con oro.

Para evaluar el factor responsable de la migración del doble enlace en el anillo imidazolidin-2-ona, realizamos una serie de experimentos, utilizando producto *exo* puro **220a-exo** y la resina **200a** ( $\text{R}^1=\text{NH}_2$ ;  $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4=\text{H}$ ;  $\text{R}^5=\text{Ts}$ ;  $n, m=1$ ). El compuesto **220a-exo** se mantiene estable en el tratamiento con diferentes solventes a altas temperaturas (entradas 1 y 2, Tabla 20). Luego, **220a-exo** y la resina **200a** fueron tratados con TFA a  $0^\circ\text{C}$ , TA y  $45^\circ\text{C}$ . Los resultados fueron analizados por LC/MS luego de 1 h y 17 h (entradas 3 a 7). Para saber si el catalizador de oro estaba involucrado en la migración del doble enlace, se agregó AuCl a una solución del producto puro **220a-exo** y se corroboró que el catalizador no favorece dicha migración (entrada 8 y 9). Por lo tanto, se concluyó que la isomerización del isómero *exo* en el *endo*, que es el

termodinámicamente más estable, está promovida por TFA, incrementándose el porcentaje con el tiempo y acelerándose la isomerización mediante el incremento de la temperatura.



**Tabla 20:** Evaluación analítica de la migración del doble enlace.

	Compuesto	Agregado	T (°C)	Tiempo	220a-exo (exo)	220a-endo (endo)
1	220a –exo	-	80	2	99	1
2	220a –exo	-	80	17	99	1
3	200a	TFA	0	1	99	1
4	200a	TFA	RT	1	99	1
5	200a	TFA	45	1	72	17
6	220a –exo	TFA	RT	17	60	40
7	220a –exo	TFA	45	17	13	87
8	220a –exo	AuCl	RT	17	99	1
9	220a –exo	AuCl	80	17	99	1

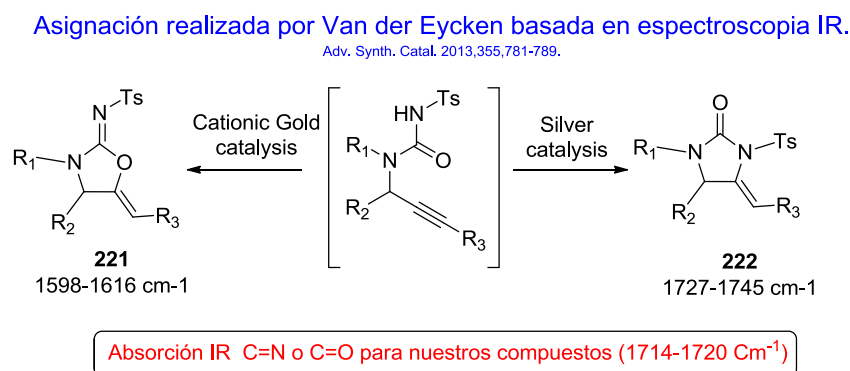
#### 3.3.2.4. Caracterización completa y evaluación de la quimioselectividad de los compuestos resultantes de la cicloisomerización catalizada con oro de fenil y tosil ureas.

Luego de la escisión con TFA los compuestos fueron caracterizados mediante experimentos de espectroscopía de RMN 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) y 2D (HMBC y HSQC), no obstante no fue posible determinar en esta etapa si los compuestos derivaban de una *N*-ciclación o de una *O*-ciclación, ya que ambos espectros son muy similares. En la literatura encontramos que esta clase de compuestos fueron caracterizados mediante espectroscopia de rayos X e IR.<sup>234; 235</sup> No obstante, debido a la imposibilidad de obtener cristales adecuados, a pesar de

de haber intentado cristalizar los productos en reiteradas oportunidades, la técnica de rayos X no pudo ser implementada.

### 3.3.2.4.1. Caracterización de los compuestos derivados de tosil-urea:

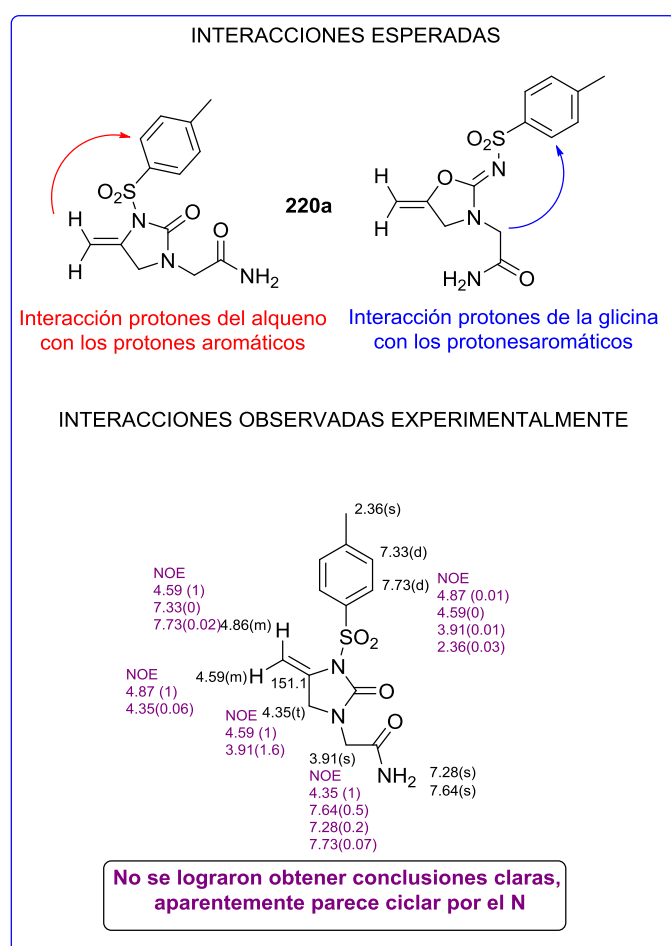
Después de haber realizado un exhaustivo análisis por RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HMBC y HSQC) seguíamos sin poder discernir entre *N*-ciclación o *O*-ciclación. Entonces, se procedió a realizar otros tipos de análisis, a fin de poder determinar la quimioselectividad de la reacción. Seguidamente, los compuestos fueron analizados mediante espectroscopia infrarroja (IR), comparándolos con los rangos de las asignaciones realizadas por Van der Eycken<sup>234</sup> para la 2-imina-oxazolidina **221** (1598-1616  $\text{cm}^{-1}$ ) y la imidazolidin-2-ona **222** (1727-1745  $\text{cm}^{-1}$ ). Lamentablemente, los picos de *stretching* correspondientes a C=N o C=O observados en los espectros de IR de nuestros compuestos (**220a**, **220b**, **220e**) (1714-1720  $\text{cm}^{-1}$ ) no cayeron dentro de ninguno de esos rangos (Figura 13). La descripción espectroscópica IR para otras imidazolidin-2-onas reportadas recientemente tampoco entraron dentro de los rangos establecidos por Van der Eycken.<sup>236</sup>



**Figura 13:** Análisis de espectroscopía infrarroja.

Con la necesidad de determinar la estructura de los heterociclos obtenidos, decidimos realizar experimentos de RMN que miden distancia entre átomos en el espacio, en primer lugar se realizaron ensayos de una dimensión: NOE (*nuclear overhauser effect*), seguidamente se realizaron análisis en dos dimensiones NOESY y ROESY, este último está indicado como más propicio para el caso de moléculas pequeñas. La aplicación de estos métodos está

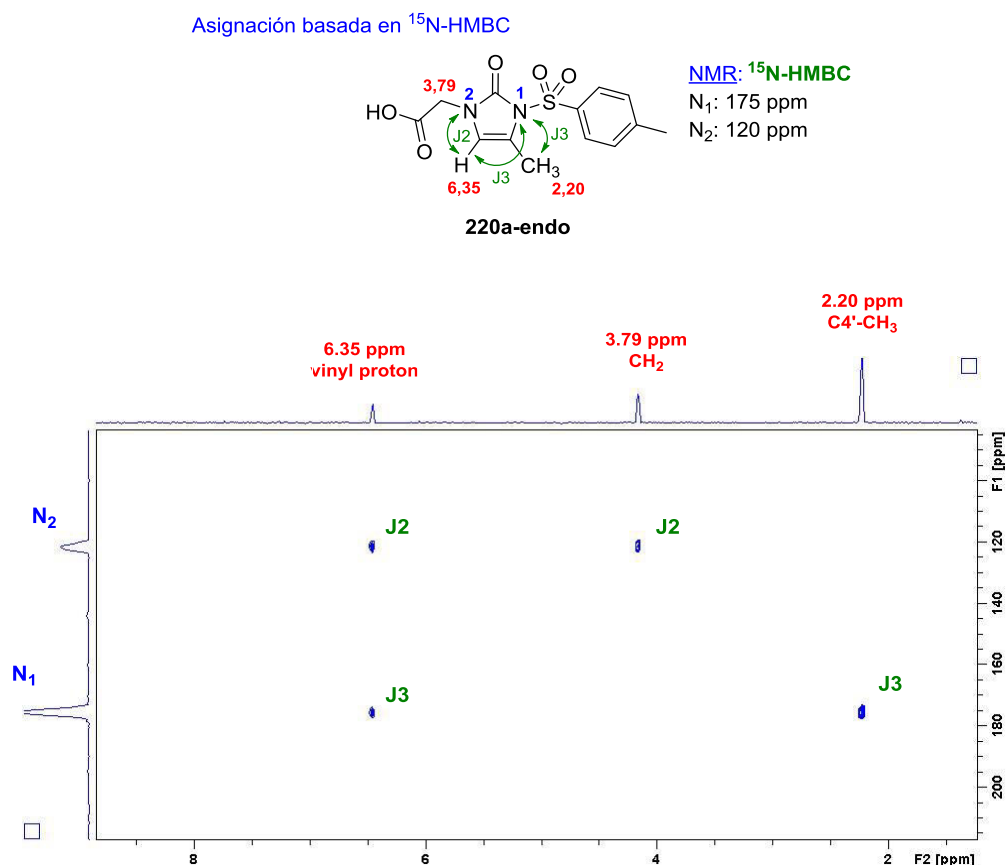
fundamentada en la hipótesis de que según se trate de los compuestos derivados de una *O*-ciclación, nosotros esperábamos observar una correlación entre los protones aromáticos y los correspondientes al metileno de la glicina o a los protones pertenecientes a la amida primaria (Figura 14). En el caso de una *N*-ciclación, se esperaba encontrar la interacción entre los protones del alqueno y los correspondientes protones aromáticos. Si bien, al analizar los espectros podíamos observar que las interacciones que indicaban una *N*-ciclación eran más pronunciadas, desafortunadamente ambas interacciones fueron evidenciadas, no pudiendo definir con certeza la naturaleza del isómero en cuestión (Figura 14).



**Figura 14:** Interacciones de espectroscopía NOE esperadas y resultados obtenidos de los experimentos de NOE para el compuesto **220a**.

Finalmente se recurrió a experimentos de RMN  $^{15}\text{N}$ -HMBC realizados en un equipo de RMN con magneto de 700MHz, los cuales permitieron

corroborar inequívocamente que los productos provenían de una *N*-ciclación. Los análisis de los espectros en cuestión (**220a**, **220b** y **220e** ver parte experimental) mostraron claramente que el protón vinílico a 6.35 ppm tiene un “*crosspeak*” con cada átomo de nitrógeno y los protones del metilo a 2.30 ppm tienen un “*crosspeak*” con el nitrógeno unido al grupo tosilo N<sub>1</sub> (Figura 15). La única estructura posible con estas correlaciones es la **220a-endo**. Los heterociclos provenientes de la *O*-ciclación no fueron observados. Es necesario aclarar que el espectro de RMN <sup>15</sup>N-HMBC del isómero **220a-exo** también fue realizado; sin embargo en este caso no fue posible arribar a una conclusión acerca de la quimioselectividad de estos compuestos. Probablemente, esto se debe a una conformación estructural inherentes de la molécula con el doble enlace exocíclico, que imposibilitan la medición de las interacciones definitorias de la naturaleza del heterociclo. No obstante, debido a que el isómero *endo* proviene del *exo* por migración del doble enlace promovida por TFA, ambos poseen la misma quimioselectividad.



**Figura 15:** Espectro de  $^{15}\text{N}$ -HMBC de **220a-endo**. Determinación de la quimioselectividad de la cicloisomerización. Nota: Las flechas verdes indican las correlaciones  $^{15}\text{N}$ -HMBC, los números rojos son los desplazamientos químicos (ppm).

Cabe destacar que estos resultados son contrarios a lo que sucede en las reacciones catalizadas por oro de propargilureas acíclicas en solución. Van der Eycken<sup>234</sup> publicó un estudio comparativo de la cicloisomerización catalizada por oro y plata de propargilureas derivadas de tosil isocianatos donde concluyó que la aplicación del catalizador  $\text{Au(I)}$  generalmente produce 2-imina-oxazolidina **221** como producto mayoritario (O-ciclación), no obstante la utilización de triflato de plata(I) proporciona la correspondiente imidazolidin-2-ona **222** (N-ciclación) (Figura 14).



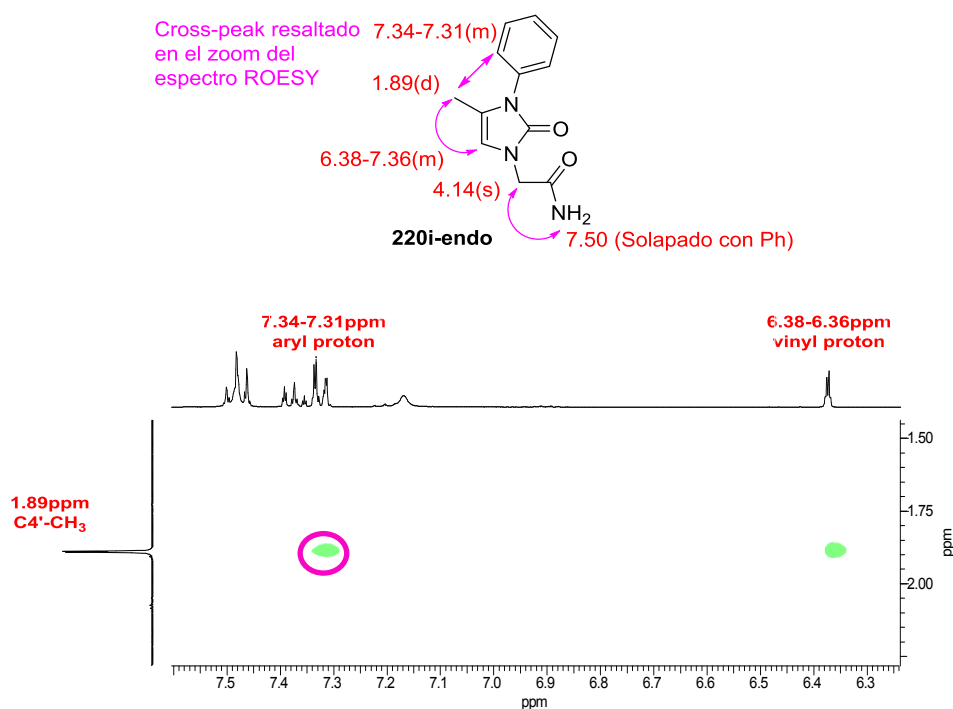
### 3.3.2.4.2. Caracterización de los compuestos derivados de Fenil-urea:

De acuerdo con la literatura, cuando propargilureas terminales derivadas de isocianatos de fenilo son sometidas a cicloisomerización catalizada con oro en solución, se observa el producto de ciclación *N*-5-*exo*-dig tal como se detalló en la figura 12.<sup>235</sup> En este caso, nuestros resultados en síntesis en fase sólida están en total acuerdo con lo reportado en solución y por consiguiente con la quimioselectividad y la regioselectividad de la reacción. El compuesto **220i-exo** fue completamente analizado por espectroscopía de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, y técnicas de RMN 2D. Sin embargo, al igual que los compuestos derivados de tosil ureas, la quimioselectividad de la reacción no se pudo determinar en esta etapa.

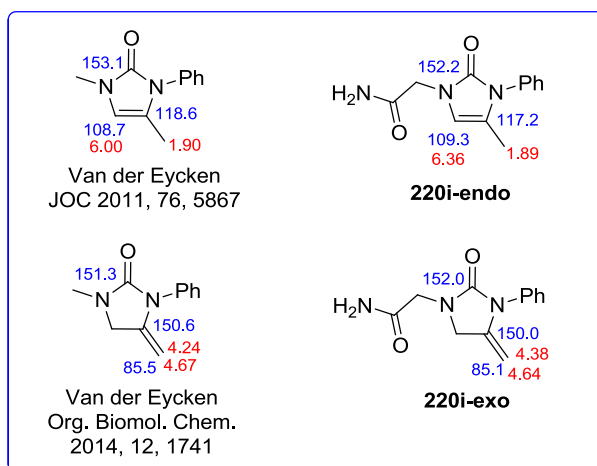
Por otra parte, se realizó un análisis de espectroscopía IR sobre el isómero **220i-exo**, y comparando con las asignaciones de otras imidazolidin-2-onas reportadas en la literatura pudimos observar que los valores de IR de *stretching* para nuestro compuesto (C=O 1722cm<sup>-1</sup>) están en total acuerdo con los resultados reportados por Dethe.<sup>236</sup> Si bien este análisis nos dio un indicio de que nuestros compuestos parecían provenir de una *N*-ciclación, decidimos obtener pruebas más sólidas para demostrar dicha hipótesis. De este modo, nos planteamos realizar más análisis de espectroscopía de RMN para confirmar fehacientemente que el mecanismo de la reacción cursaba a través de un ataque nucleofílico por parte del átomo de nitrógeno.

En este caso en particular, es necesario recordar que la reacción de cicloisomerización a escala analítica condujo a un único isómero **220i-exo**; sin embargo, a escala preparativa hemos sido capaces de aislar una pequeña fracción del isómero **220i-endo** con un rendimiento total del 3% (Entrada 8, tabla 21). El mismo fue totalmente caracterizado por experimentos 1D y 2D de espectroscopía de RMN. En este caso, afortunadamente los espectros de ROESY de **220i-endo** mostraron un “*crosspeak*” entre el grupo metilo a 1,89 ppm y un protón aromático (Figura 16). Esta interacción, sumada a la ausencia de interacción entre los protones del grupo fenilo y aquellos protones del resto de glicina, pone en evidencia que se produce una C-N cicloisomerización para

propargilureas derivadas de isocianatos de fenilo. Además, una comparación entre el desplazamiento químico de **220i-exo** y **220i-endo** con imidazolidin-2-onas y imidazol-2-onas similares reportadas en la literatura muestran una completa compatibilidad (Figura 17). Estudios de RMN  $^{15}\text{N}$ -HMBC sobre el isómero **220i-exo** fueron llevados a cabo, no obstante, al igual que los compuestos exo derivados de tosil-ureas los resultados obtenidos no fueron concluyentes. Por otra parte, esta técnica no pudo realizarse con el isómero **220i-endo** ya que sólo contábamos con unos pocos miligramos y debido a la abundancia relativa del  $^{15}\text{N}$  dicha cantidad era insuficiente para los requisitos del experimento de RMN  $^{15}\text{N}$ -HMBC.



**Figura 16:** Análisis RMN ROESY del compuesto **220i-endo**.



**Figura 17:** Comparación de desplazamiento químico de **220i-endo** y **220i-exo** con compuestos reportados. Nota: Los números rojos son desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H (ppm) y los números azules son desplazamientos químicos de <sup>13</sup>C (ppm).

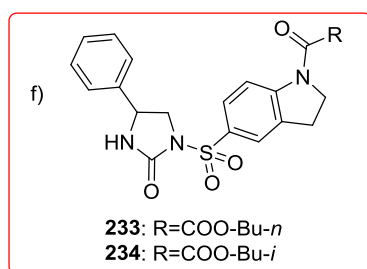
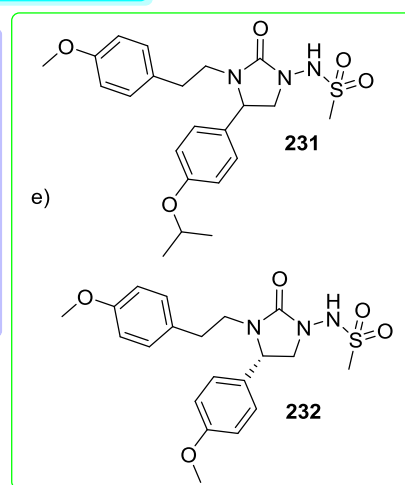
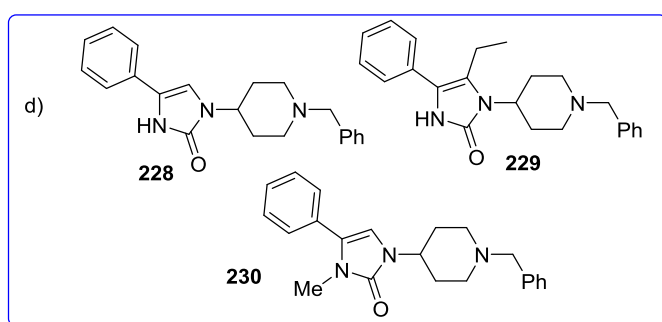
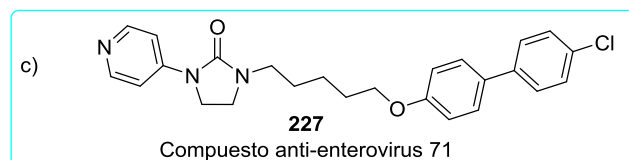
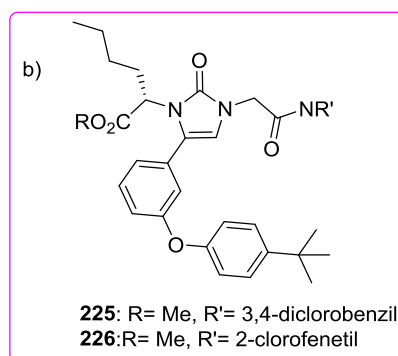
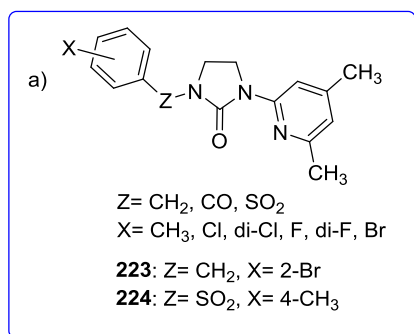
En resumen, del análisis de toda la información espectroscópica para los compuestos obtenidos, tanto para los derivados de tosilureas como para aquellos de fenilureas, se ha demostrado que la ciclación transcurrió mediante una *N*-ciclación generando las correspondientes imidazolin-2-onas.

### 3.3.2.5. Síntesis en escala preparativa: Obtención de una pequeña biblioteca de imidazolin-2-onas e imidazol-2-onas.

Basados en la eficiencia durante la ciclación en escala analítica, su fácil manejo y costo económico, la sal de AuCl fue elegida como el catalizador óptimo para esta transformación. Las condiciones de reacción seleccionadas fueron similares tanto para tosil- y fenil-derivados, usando AuCl (5 mol%) como catalizador en DCM:MeCN (5:1) durante 2 h a temperatura ambiente para generar una pequeña biblioteca de imidazolin-2-onas e imidazol-2-onas.

Las imidazolidin-2-onas y las imidazol-2-onas poseen una gran variedad de actividades biológicas incluyendo actividad anti leishmaniasis, enfermedad protozoaria que afecta a cerca de 12 millones de personas en el mundo particularmente en regiones subtropicales y tropicales (Compuestos **223**, **224**, Esquema 91a).<sup>237</sup> Los compuestos **225** y **226** (Esquema 91b) son inhibidores de la enzima MurB y poseen actividad antibacteriana; esta enzima se

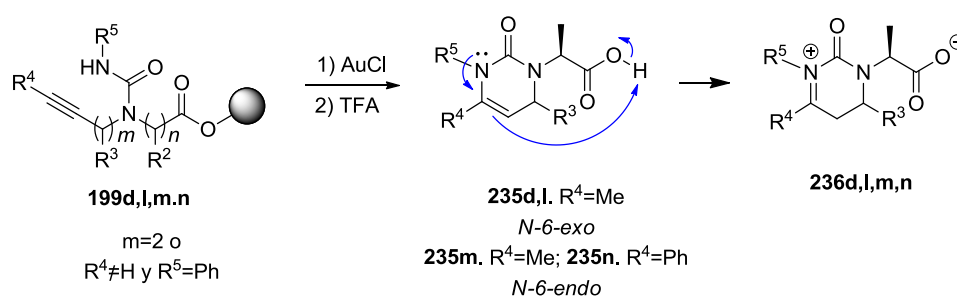
encuentra involucrada en la biosíntesis del peptidoglicano bacteriano.<sup>238</sup> El compuesto **227** (esquema 91c) mostró actividad contra el enterovirus humano 71 (EV71), el cual se asocia a brotes de exantema leve de la infancia, herpangina y enfermedad mano-pie-boca (HFMD). También se asocia a la causa de la enfermedad neurológica aguda incluyendo meningitis aséptica, encefalitis y parálisis de tipo poliomielítico.<sup>239</sup> Las imidazol-2-onas **228-230** poseen actividad como antagonistas de alta afinidad selectiva por el receptor humano de dopamina D4 (Esquema 91d). Los receptores de dopamina cerebral son los objetivos principales para el tratamiento de la esquizofrenia. El grupo de Matsumoto ha proporcionado evidencia adicional de la posible importancia de los receptores D4 con la actividad antipsicótica.<sup>240; 241</sup> Los compuestos **231** y **232** (Esquema 91e) exhibieron actividad antiaritmica.<sup>242</sup> Las imidazolidin-2-onas también se destacan como agentes anti-cancerígenos,<sup>243; 244; 245</sup> por ejemplo el grupo de Jung ha preparado una serie de 4-fenil-1(*N*)-arilsulfonilimidazolidinonas, las cuales fueron evaluadas en cuanto a su actividad anticancerígena in vitro contra cuatro líneas celulares de cáncer humano (pulmón A549, COLO205, de colon, leucemia K562 y ovario SK-OV-3). Entre todos los derivados de la *N*-arilsulfonilimidazolidinona, los compuestos **233** y **234** (Esquema 91f) mostraron la mejor inhibición comparable a la doxorubicina frente a todas las líneas celulares de cáncer.



**Esquema 91:** Ejemplos de imidazolin-2-onas e imidazol-2-onas con distintas actividades biológicas.

Luego de optimizar las condiciones de reacción, se decidió llevar a cabo la síntesis de una serie de imidazolidin-2-onas e imidazol-2-onas empleando diversos isocianatos, aminas, alcoholes propargílicos, y “linkers” (Tabla 21). Esta estrategia proporcionó una biblioteca de imidazolidin-2-onas **220-exo** y imidazol-2-onas **220-endo** con un alto nivel de diversidad. Los distintos puntos de variabilidad implicaron el uso de resina de Wang y Rink con diferentes aminoácidos unidos como paso inicial (glicina: R<sup>2</sup> = H; n = 1; alanina: R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 1, β-alanina: R<sup>2</sup> = H; n = 2). La combinación de alquinos terminales y tosil ureas (R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = Ts) proporcionó los heterociclos finales con rendimientos

totales buenos a excelentes de hasta 97%, por otra parte, la etapa de catálisis áurica fue muy eficiente 93-96% (entradas 1-4). Los alquinos internos ( $R^4 = \text{CH}_3, \text{Ph}$ ) derivados de isocianato de tosilo, de manera similar a los terminales, reaccionan a través de una *N*-ciclación 5-*exo*-dig, proporcionando sólo los 1,3-dihidro-2H-indazolin-2-onas **220e-endo** y sus derivados **220f-endo**, respectivamente. Como se ha descrito anteriormente, se produce la migración del doble enlace (entradas 5 y 6). Los derivados de fenil urea ( $R^5 = \text{Ph}$ ) muestran resultados comparables en presencia de alquinos terminales, obteniendo los heterociclos de 5 miembros **220** con altos rendimientos globales de hasta 96% (entradas 8, 9 y 10). Sin embargo, en coincidencia con la literatura,<sup>235</sup> las fenil ureas con alquinos internos **199m** y **199n**, llevaron a la formación de heterociclos de 6 miembros **235** a través del mecanismo *N*-6-*endo*-dig, seguido de tautomerización espontánea hacia la especie zwitterionica correspondientes **236m** y **236n** (Esquema 92). Los compuestos **236m** y **236n** se obtuvieron con rendimientos globales moderados a buenos (entradas 12 y 13). El uso de alquinos extendidos ( $m = 2$ ) **199d** y **199l**, ya sea con tosilo o fenil urea, proporcionaron a través de un mecanismo de ciclación 6-*exo*-dig los heterociclos de 6 miembros. Análogamente al proceso detallado anteriormente, sufrieron tautomerización a la especie **236d** y **236l** (entradas 4 y 14).



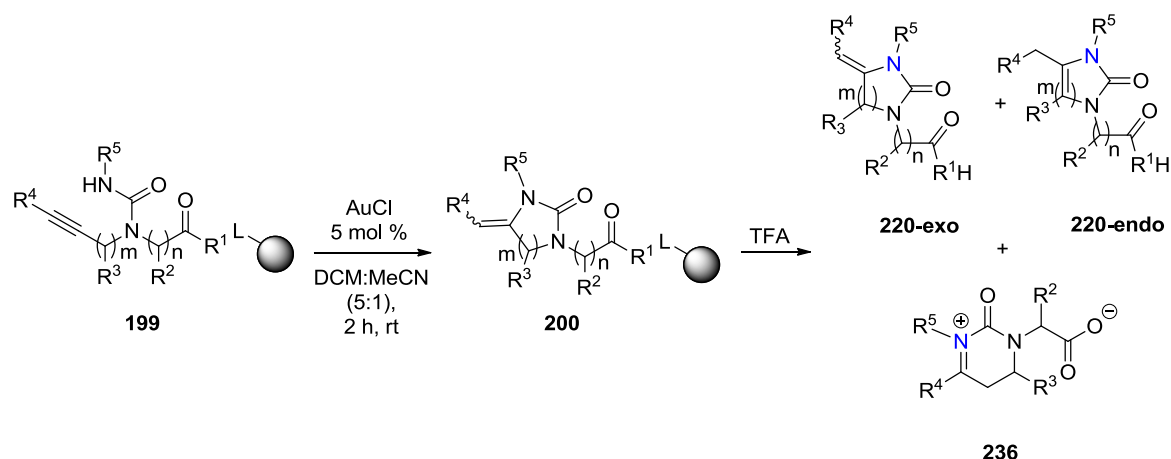
**Esquema 92:** Especies Zwitterionicas **236** derivadas de los heterociclos de 6 miembros **235**.

Por otra parte, se intentó introducir variabilidad en la posición  $R^3$  utilizando el alcohol 3-butin-2-ol en combinación con tosilo y fenilisocianatos (entradas 7 y 14, Tabla 21). Al igual que la obtención del resto de los compuestos, los productos fueron analizados por LC/MS, en donde se evidenció que la ciclación procedía pero generaba una mezcla de productos.

Esta mezcla probablemente está compuesta por los dos posibles diastereoisómeros. Mediante purificación por HPLC, logramos aislar el producto mayoritario, al cual se le realizó un espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en donde se evidenció que posiblemente se trataba del isómero endo. No obstante, desafortunadamente el compuesto no resultó estable en solución de  $\text{DMSO-d}_6$ , por lo que no fue posible la realización de más experimentos de espectroscopía de RMN necesarios para la confirmación de la estructura. El estudio de los productos ciclados provenientes de la incorporación de alquínico alcoholes secundarios ( $\text{R}^3 \neq \text{H}$ ) requerirá de la repetición de la síntesis de las propargilureas **199g** y **199o**, y diversos análogos.

Es muy importante destacar que en todos los casos evaluados sólo se observó la formación de enlaces C-N mediante la catálisis con oro.

**Tabla 21:** Síntesis de imidazolin-2-onas **220-exo** e imidazol-2-onas **220-endo**.



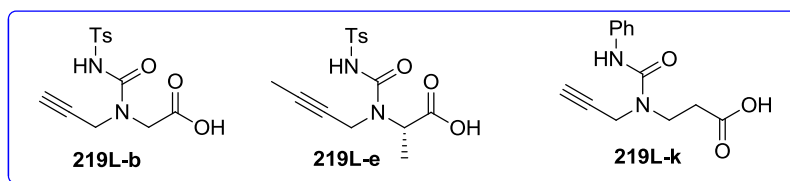
Entrada	Resina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	N	R <sup>3</sup>	M	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Rendimiento total (220-exo:220-endo:236)	Rend. Au <sup>a, b</sup>
1	<b>199a</b>	NH <sub>2</sub>	H	1	H	1	H	Ts	87 (49:38:0)	93
2	<b>199b</b>	OH	H	1	H	1	H	Ts	97 (25:72:0)	NA
3	<b>199c</b>	OH	H	2	H	1	H	Ts	75 (65:10:0)	96
4	<b>199d</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	H	2	H	Ts	71 (0:0:71)	NA
5	<b>199e</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	H	1	CH <sub>3</sub>	Ts	53 (0:53:0)	NA
6	<b>199f</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	H	1	Ph	Ts	34 (1:33:0)	55
7	<b>199g</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	1	H	Ts	-	-
8	<b>199i</b>	NH <sub>2</sub>	H	1	H	1	H	Ph	66 (63:3:0)	70
9	<b>199j</b>	OH	H	1	H	1	H	Ph	75 (67:8:0)	76
10	<b>199k</b>	OH	H	2	H	1	H	Ph	96 (96:0:0)	99
11	<b>199l</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	H	2	H	Ph	48 (0:0:48)	NA
12	<b>199m</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	H	1	CH <sub>3</sub>	Ph	30 (0:0:30)	NC
13	<b>199n</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	H	1	Ph	Ph	68 (0:0:68)	NA
14	<b>199o</b>	OH	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>	1	H	Ph	-	-

a) Los rendimientos se refieren a los productos aislados por HPLC semi-preparativo. b) Rendimiento Au se refiere al rendimiento correspondiente solamente a la etapa de cicloisomerización catalizada con oro. NA: No aplicable: en este caso es imposible calcular el rendimiento del paso correspondiente a la ciclación catalizada por oro dado a que el rendimiento del material de partida fue menor que el rendimiento total, probablemente esto se deba a una liberación incompleta durante el cálculo del rendimiento del material de partida o a pérdidas del mismo por descomposición o por interconversión a productos minoritarios no aislados durante la purificación. NC: No calculado.

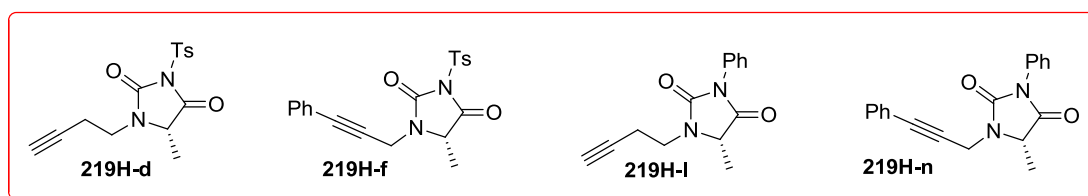


### 3.4. Evaluación de la actividad biológica de los heterociclos obtenidos frente a diferentes objetivos biológicos.

Al igual que lo expresado en el capítulo 2, se decidió seleccionar una batería de compuestos, los cuales se dividen en cuatro grupos: propargilaminas lineales, hidantoínas, imidazolin-2-onas y especies zwitteriónicas (Esquema 93). Todos estos compuestos fueron enviados al laboratorio del Dr. Shahriar Mobashery de la Universidad de Notre Dame, Estados Unidos; donde se realizaron los ensayos de concentración inhibitoria mínima (MICs por sus siglas en ingles) sobre *Escherichia coli* y una colección de bacterias ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter species* (*E. aerogenes*)). Además, se realizaron ensayos de concentración inhibitoria mínima con el agregado de albúmina sérica bovina (BSA). No obstante ninguna de las estructuras evaluadas presentó actividad biológica como antimicrobiano.

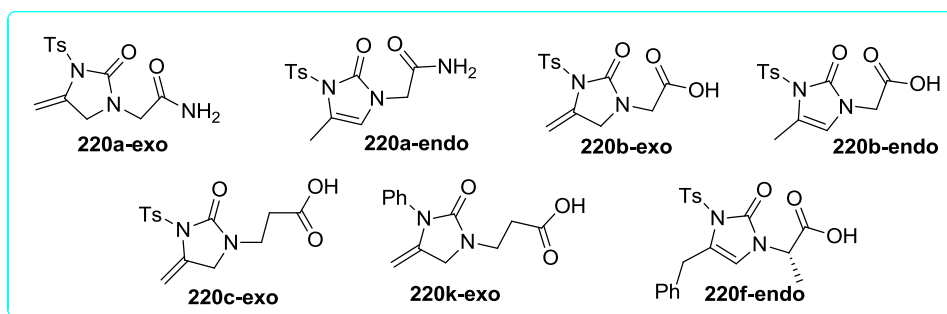


Propargil ureas lineales

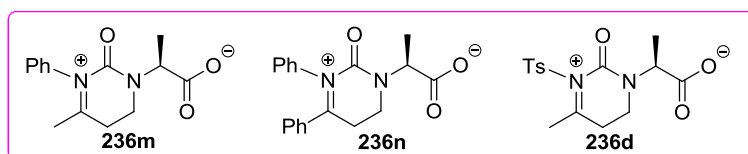


Hidantoínas

**Esquema 93a:** Compuestos seleccionados para la evaluación de actividad biológica como antimicrobiano.



Imidazolin-2-onas



Especies zwitteriónicas

**Esquema 93b:** Productos seleccionados para la evaluación de actividad biológica como antimicrobiano.

### 3.5. Conclusión:

En este trabajo, hemos demostrado el potencial de la escasamente explorada combinación de la catálisis con oro y la síntesis orgánica en fase sólida. Llevamos a cabo la síntesis en fase sólida de imidazolidin-2-onas (**220-exo**) con altos rendimientos totales (> 70%) a partir de propargil ureas (**199**) a través de ciclaciones catalizadas por Au (I) mediante un mecanismo 5-exo-dig y 6-exo-dig, seguidos en algunos casos, por la migración del doble enlace para proporcionar el núcleo 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (**220-endo**). Experimentos de isomerización demostraron que la conversión de los productos ciclados **230-exo** a los compuestos termodinámicamente más estables **220-endo** se debe principalmente a la presencia de TFA, incrementándose el porcentaje *endo* con el tiempo. En el caso de sustratos que combinan funcionalidades fenil urea con alquinos internos, la cicloisomerización 6-*endo*-dig fue la principal ruta cuando  $R^4 \neq H$  en combinación con  $R^5 = Ph$  y en el caso de  $m=2$ , independientemente de que se trate de fenil o tosil ureas, se observa una cicloisomerización 6-*exo*-dig, obteniendo de este modo heterociclos de seis miembros. Curiosamente, se observó una tautomerización hacia la especie zwitteriónica **236** para todos los productos **235** ( $m=2$  o  $R^4 \neq H$  en combinación con  $R^5 = Ph$ ), independientemente del mecanismo de ciclación por la cual se originan.

Además, se concluye que el estudio de los productos ciclados provenientes de la incorporación de alquil alcohol secundarios ( $R^3 \neq H$ ) requerirá de la repetición de la síntesis de las propargilureas **199g** y **199o**, y diversos análogos.

Es de destacar que en todos los casos sólo se observó una C-N cicloisomerización catalizada con oro, como lo demuestra el análisis de experimentos de RMN  $^{15}N$  HMBC y ROESY para los compuestos finales seleccionados. Esta estrategia sintética ha proporcionado, a través ciclaciones catalizadas con oro en fase sólida, una pequeña biblioteca de heterociclos similares a drogas farmacéuticas con varios puntos de diversidad.

Finalmente los estudios de actividad biológica desarrollados sobre estos compuestos han arrojado resultados negativos; no obstante, se propone seguir realizando nuevos intentos sobre diferentes objetivos biológicos.



# Capítulo 4:

***RESUMEN Y CONCLUSIONES.***



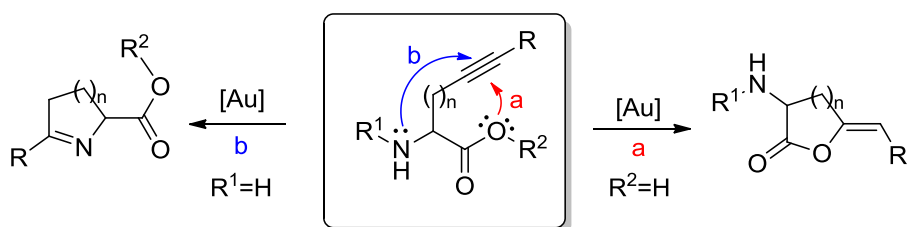
## 4.1. Resumen y conclusiones:

En este trabajo de Tesis se desarrollaron distintas secuencias sintéticas que nos permitieron la posibilidad de obtener diferentes bibliotecas de heterociclos nitrogenados y oxigenados.

### 4.1.1. Capítulo 2: Síntesis de heterociclos en solución empleando catálisis con oro.

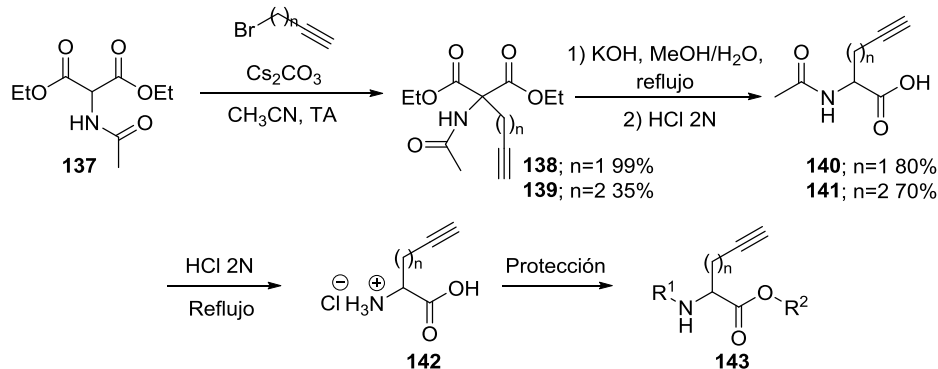
En la primera parte del capítulo 2 se desarrolló una ruta sintética para la construcción de una familia de alquínil aminoácidos, los cuales son estructuras muy versátiles que pueden obtenerse utilizando materiales de partidas económicos. A partir de estos, logramos obtener una biblioteca de heterociclos oxigenados y nitrogenados los cuales presentan diversidad en su estructura.

Estos alquínil aminoácidos presentan la particularidad de ser nucleófilos bidentados, ya que poseen dos átomos nucleofílicos, el O y el N, los cuales pueden participar en cicloisomerizaciones intramolecular catalizadas por oro. Con el uso apropiado de grupos protectores es posible modular la nucleofilicidad del O y el N, logrando obtener dos clases diferentes de heterociclos a partir del mismo intermediario (Figura 18). En el caso que el átomo de oxígeno sea el nucleófilo atacante, la cicloisomerización intramolecular catalizada por oro genera las correspondientes alquiliden lactonas (Ruta a, Figura 8). Por el contrario, si el nucleófilo de estos alquínil aminoácidos es el nitrógeno, la cicloisomerización intramolecular catalizada por oro, genera las correspondientes pirrolinas (Ruta b, Figura 18).



**Figura 18:** Posibles modos de cicloisomerización de alquínil aminoácidos.

Inicialmente, se llevó a cabo una secuencia sintética a partir del malonato de dietilacetoamida (**137**) con el objeto de obtener estos versátiles alquínil aminoéster (**143**) (Esquema 94).<sup>123; 129 123; 129 123; 129</sup>



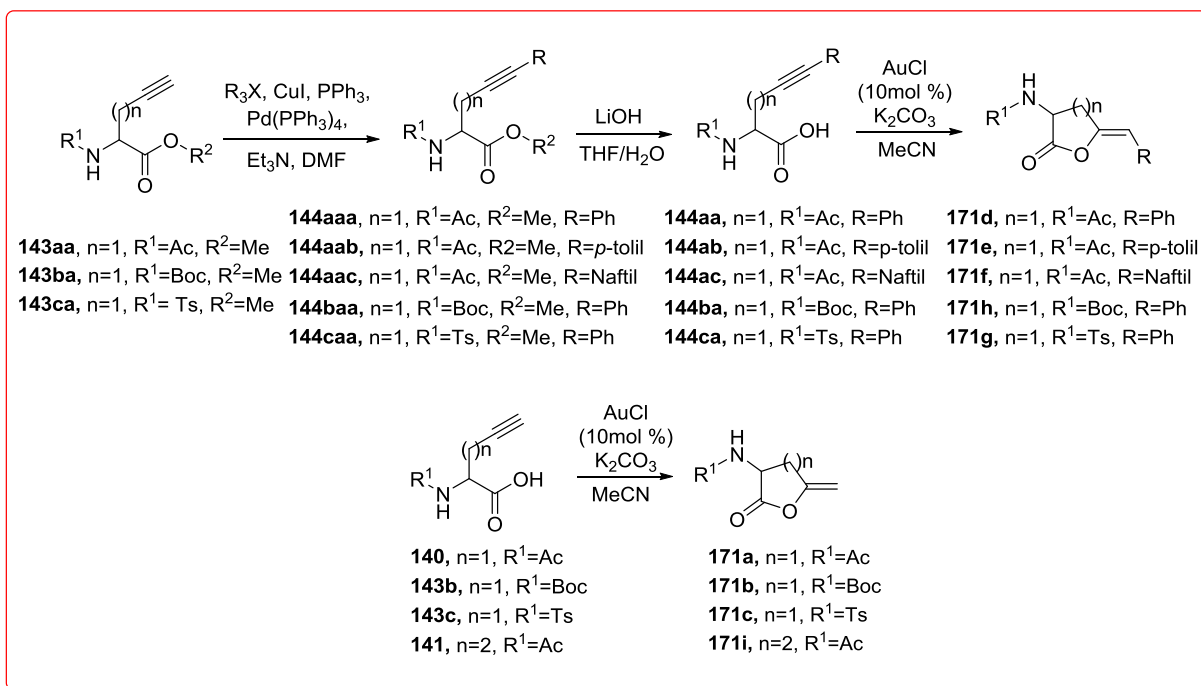
**Esquema 94:** Secuencia sintética general para la obtención de alquínil aminoácidos.

Los distintos alquinos internos **144** se lograron mediante una reacción de sonogashira efectuada sobre el derivado ester metílico de los alquínil aminoácidos **143**. A partir de estos sustrato se pudieron obtener dos clases distintas de heterociclos, nitrogenados u oxigenados y dos tamaños de anillos, de cinco miembros (n=1) y anillos de seis miembros (n=2). Esto se logró modificando la protección de la amina o del ácido carboxílico, a fin de que según sea el caso, el nitrógeno u el oxígeno puedan actuar como nucleófilos en ciclaciones intramoleculares catalizadas por oro y formar heterociclos oxigenados ( $\alpha$ -amino  $\gamma$ -lactonas, **171**) o nitrogenados (1-pirrolinas, **183**) respectivamente.

En el caso que el nucleófilo atacante sea el átomo de oxígeno, fue necesario realizar la hidrólisis del ester a fin de regenerar el ácido carboxílico necesario para la cicloisomerización. Seguidamente se ensayaron distintas condiciones de ciclación catalizadas con oro, encontrándose que la utilización de AuCl 10 mol%, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10 mol%, en MeCN a temperatura ambiente resultó ser la condición más propicia para efectuar la cicloisomerización. Bajo estas condiciones de ciclación intramolecular se obtuvieron nueve  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -lactonas (**171**) con rendimientos superiores a 95%. En el caso de alquinos internos existe la posibilidad de obtener lactonas con *exo*-metilenos Z o E. La reacción



de ciclación catalizada por oro proporcionó selectivamente en todos los casos (Z)-  $\gamma$ -lactonas, la estereoquímica de estos dobles enlaces fue determinada a través de experimentos de NOE y mediante los desplazamientos químicos de los protones vinílicos (Esquema 95).

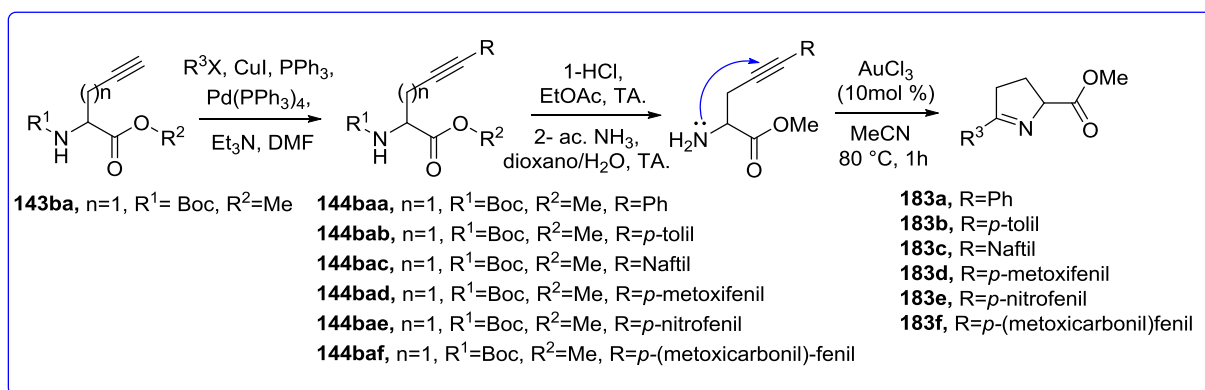


**Esquema 95:** Resumen obtención  $\gamma$ -lactones.

Seguidamente, se evaluó la posibilidad de efectuar cicloisomerizaciones en donde el átomo de nitrógeno actúe como nucleófilo. En el caso de las condiciones de ciclación evaluadas para los distintos *N*-aminoésteres protegidos como Acetilo, Boc y tosilo, todas ellas fallaron para dar las correspondientes enamidas cíclicas. Por otra parte cuando el nitrógeno fue desprotegido, la amina libre participa en reacciones de ciclación catalizada por oro produciendo 1-pirrolinas. El catalizador más efectivo para esta transformación es el AuCl<sub>3</sub> (Esquema 96). Usando esta estrategia obtuvimos una pequeña quimioteca de seis 1-pirrolinas (**183**), en donde se observó un notorio aumento del rendimiento cuando empleamos alquinil amino-ácidos sustituidos con grupos atractores de electrones. Por otra parte, los compuestos alquinil sustituidos con grupos fenilo y naftilo, proporcionan las correspondientes pirrolinas con buenos rendimientos. Rendimientos más bajos fueron observados para aquellos alquinil amino-ácidos sustituidos con grupos dadores de electrones, demostrando que la cicloisomerización es afectada por

efectos electrónicos. Finalmente la reacción no funciona al tratar propargilglicina metil ester con alquino terminal.

En vista de los resultados mencionados, concluimos que la catálisis mediada por oro es notablemente eficaz para la síntesis de ambos heterociclos conteniendo nitrógeno y oxígeno a partir del mismo intermediario bidentado.

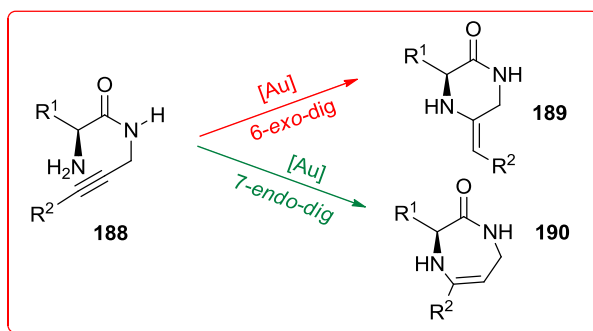


**Esquema 96:** Resumen de obtención 1-pirrolinas.

Por otra parte, se realizaron ensayos de concentración inhibitoria mínima sobre *Escherichia coli* y una colección de bacterias ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter species* (*E. aerogenes*)); y se concluyó que las 1-pirrolinas (**183a**, **183b**, **183c**, **183e**) presentan actividad moderada incluso en presencia de Albúmina sérica bovina (BSA). Debido a los pocos ejemplos evaluados, es difícil determinar en esta etapa la relación entre estructura y actividad. Se propone ampliar la quimioteca a fin de poder inferir una relación estructura actividad de dichos compuestos. Por otra parte, tanto los alquínil aminoácidos evaluados como las  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -alquiliden lactonas, no mostraron actividad antibiótica.

Con lo que respecta a la segunda parte del capítulo 2, se planteó preparar derivados de aminoácidos con propargil amina con el fin de obtener heterociclos nitrogenados a través de cicloisomerizaciones catalizadas por oro. Los aminoácidos son compuestos enantioméricamente puros fácilmente asequibles, con lo se puede generar diversidad comenzando la secuencia con

distintos aminoácidos de partida (diversidad basada en el sustrato). Para lograr nuestro objetivo, ideamos una secuencia a partir de aminoácidos para obtener el compuesto enantioméricamente puro **188**, el cual puede ser tratado con distintos catalizadores de oro para obtener los heterociclos nitrogenados **189** o **190** dependiendo si la cicloisomerización ocurre de manera 6-*exo*-dig o 7-*endo*-dig (Esquema 97).



**Esquema 97:** cicloisomerización 6-*exo*-dig o 7-*endo*-dig del compuesto **188**.

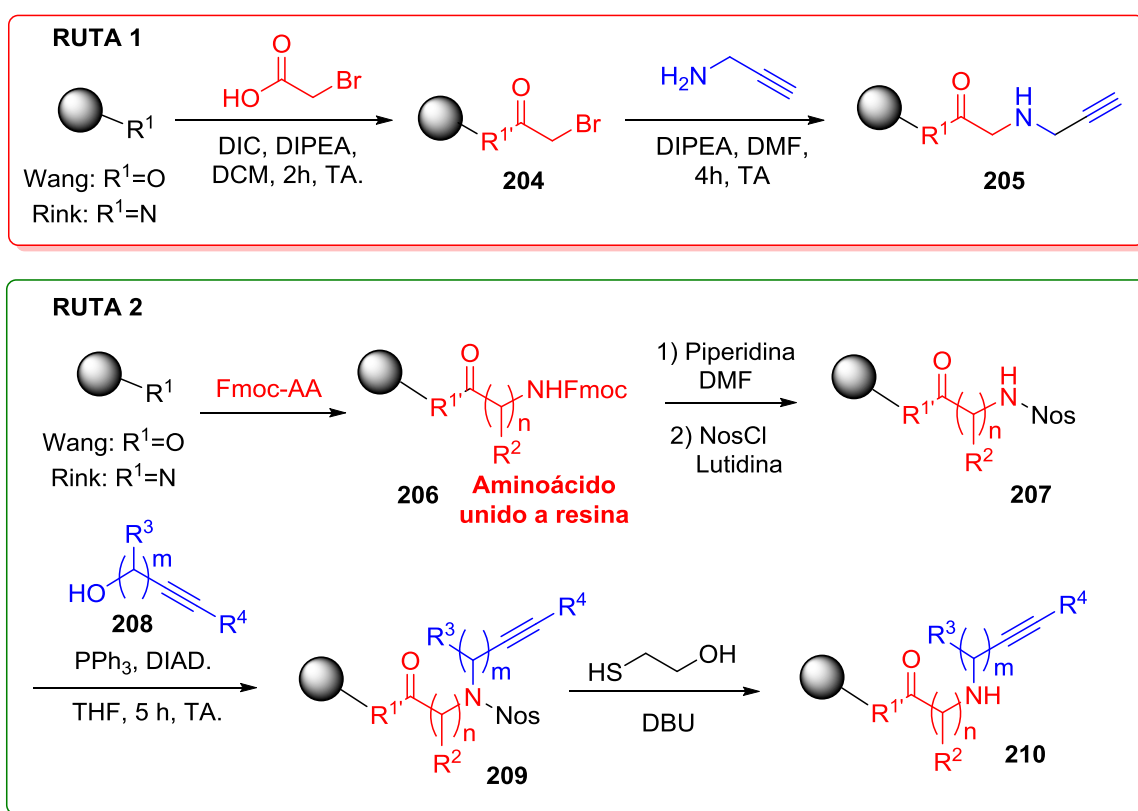
Es importante destacar que si bien hasta el momento no logramos encontrar las condiciones que permitan la formación del enlace C-N a través de catálisis con oro en esta clase de sustratos, es deseable seguir investigando nuevas condiciones capaces de lograr la cicloisomerización que conduzca a la formación de los compuestos **189** y/o **190**.

#### 4.1.2. Capítulo 3: Síntesis de heterociclos en fase sólida empleando catálisis con oro.

En el capítulo 3 hemos demostrado el potencial de la escasamente explorada combinación de la catálisis con oro y la síntesis orgánica en fase sólida (SOPS), mediante la síntesis de una pequeña biblioteca de imidazolin-2-onas e imidazol-2-onas a través de la ciclación de propargilureas soportadas sobre un soporte sólido empleando catálisis áurica como paso clave.

Para llevar a cabo nuestro proyecto, diseñamos dos rutas sintéticas con el objetivo de obtener propargilaminas lineales inmovilizadas al soporte sólido. En primer lugar a partir de la ruta 1 pudimos obtener las propargilaminas terminales **205** unidas a resinas Wang o Rink (Esquema 98). Con el objetivo de sintetizar alquinos internos, se analizaron varias condiciones de Sonogashira

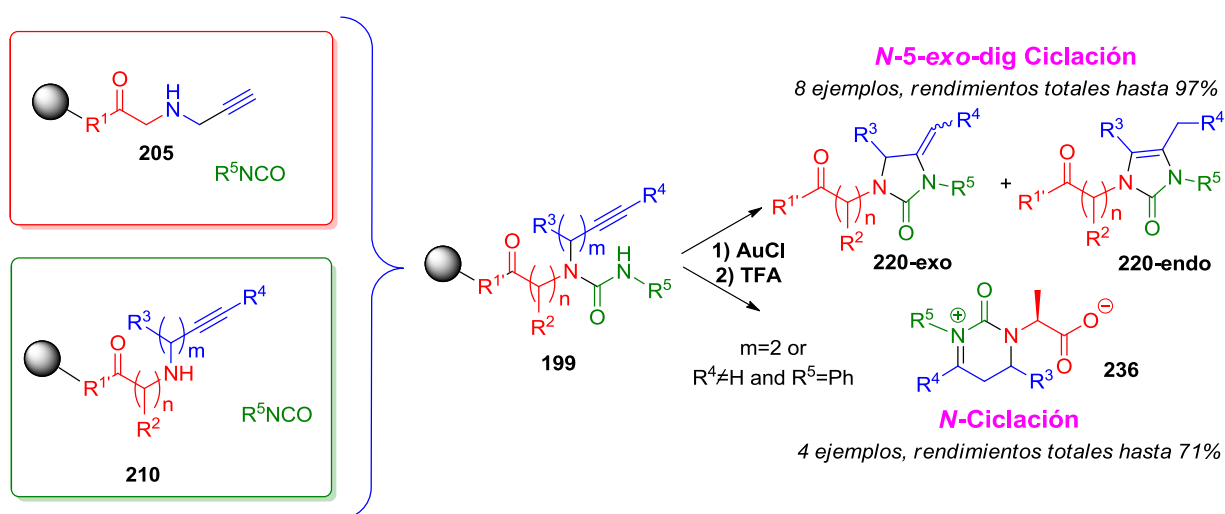
sobre **205** sin éxito. La causa probable de este fracaso es que las propargilaminas unidas al polímero (**205**) pueden actuar como una base y competir con la amina terciaria empleada en condiciones clásicas de Sonogashira. Para solucionar este inconveniente, y poder finalmente acceder a los derivados de propargilaminas con alquinos internos, se ideó la ruta sintética 2, en donde el alquino en cuestión se introduce mediante una reacción de Mitsunobu proporcionando de este modo las propargilaminas **210**. Por otra parte mediante esta estrategia es posible incorporar otros puntos de variabilidad a fin de obtener mayor diversidad de compuestos (Esquema 98).



**Esquema 98:** Síntesis de propargilaminas soportadas al polímero.

A continuación, se procedió a la síntesis de las propargilureas **199**, utilizando distintos isocianatos (Esquema 99). Estas propargilureas **199** tienen al menos dos átomos nucleofílicos que pueden producir cicloisomerización intramolecular catalizada por oro, el N y el O de la urea. Seguidamente, hemos examinado diferentes condiciones para la cicloisomerización catalizada con oro, usando 5 mol% de diferentes catalizadores de oro, en diclorometano

anhidro o una mezcla de disolventes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeCN}$ , variando el tiempo de las reacciones y la temperatura. En la mayoría de los casos, el paso de la catálisis por oro fue eficiente ( $> 84\%$ ) y la reacción se completa en 1 hora. Sin embargo, debido a la eficiencia durante la ciclación, fácil manejo y coste económico, la sal de  $\text{AuCl}$  fue elegido como el catalizador óptimo para esta transformación. Las condiciones de reacción seleccionadas fueron aquellas que involucraban  $\text{AuCl}$  (5 mol%) como catalizador en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeCN}$  (10: 1) durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la escisión con TFA, los compuestos finales fueron caracterizados completamente.



**Esquema 99:** Resumen ciclación de propargilureas.

De esta manera, llevamos a cabo la síntesis en fase sólida de imidazolidin-2-onas (**220-exo**) con altos rendimientos totales ( $> 70\%$ ) a partir de propargil ureas (**199**) a través de ciclaciones catalizadas por Au (I) mediante un mecanismo 5-exo-dig y 6-exo-dig, seguidos en algunos casos, por la migración del doble enlace para proporcionar el núcleo 1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona (**220-endo**). Experimentos de isomerización demostraron que la conversión de los productos ciclados **220-exo** a los compuestos termodinámicamente más estables **220-endo** se debe principalmente a la presencia de TFA, incrementándose el porcentaje *endo* con el tiempo. En el caso de sustratos que combinan funcionalidades fenil urea con alquinos internos, la cicloisomerización 6-endo-dig fue la principal ruta cuando  $\text{R}^4 \neq \text{H}$  en combinación con  $\text{R}^5 = \text{Ph}$  y en el caso de  $m=2$ , independientemente de que se trate de fenil o tosil ureas, se observa una cicloisomerización 6-exo-dig, obteniendo de este modo

heterociclos de seis miembros. Curiosamente, se observó una tautomerización hacia la especie zwitteriónica **236** para todos los productos **235** ( $m=2$  o  $R^4 \neq H$  en combinación con  $R^5=Ph$ ), independientemente del mecanismo de ciclación por la cual se originan.

Además, se concluye que la síntesis de los productos ciclados provenientes de la incorporación de alquínil alcoholes secundarios ( $R^3 \neq H$ ) requerirá de un estudio mas profundo de la preparación de las propargilureas **199g** y **199o**, y diversos análogos.

Es de destacar que en todos los casos sólo se observó una C-N cicloisomerización catalizada con oro, como lo demuestra el análisis de experimentos de RMN  $^{15}N$  HMBC y ROESY para los compuestos finales seleccionados. Esta estrategia sintética ha proporcionado, a través ciclaciones catalizadas con oro en fase sólida, una pequeña biblioteca de heterociclos similares a drogas farmacéuticas con varios puntos de diversidad.

Finalmente los estudios de actividad biológica desarrollados sobre estos compuestos han arrojado resultados negativos; no obstante, se propone seguir realizando nuevos intentos sobre diferentes objetivos biológicos.

# CAPÍTULO 5:

***PARTE EXPERIMENTAL.***





## 5.1. Aspectos generales

Las reacciones en atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo nitrógeno seco o argón de alta pureza. Los solventes y reactivos anhidros se transfirieron con jeringa con presión de nitrógeno seco o argón de alta pureza.

Las soluciones se evaporaron a presión reducida en evaporador rotatorio y los restos de solventes fueron eliminados mediante una bomba de vacío (5 mm de Hg).

Para el caso de las síntesis efectuadas en fase sólida, las reacciones fueron filtradas y lavadas haciendo uso del *domino block synthesizer* (<http://www.torviq.com/Synthesizers.html>). El volumen de disolvente de lavado fue de 10 ml por 1 g de resina. Para el lavado, la suspensión de resina se agitó con el disolvente fresco durante al menos 1 minuto antes de cambiar el disolvente. Después de añadir una solución de reactivo, la suspensión de resina se agitó vigorosamente manualmente para romper cualquier agrupación de resina potencial.

El monitoreo de las reacciones en fase sólida se efectuó mediante análisis LC/MS. Las resinas con productos intermedios soportados fueron secadas mediante una corriente de nitrógeno para almacenamiento prolongado y/o para el análisis cuantitativo de la carga de dichas resinas.

Los criterios para determinar pureza en productos fueron:

- La aparición de una única mancha en CCD al desarrollarlas en diversos sistemas de solventes. Además se realizaron análisis LC / MS, para esto se trató una muestra de resina (~ 5 mg) con TFA al 50% en DCM, se evaporó el cóctel de escisión mediante una corriente de nitrógeno y se extrajeron los compuestos escindidos en 1 ml de MeOH o MeCN. Los análisis de LC / MS se llevaron a cabo utilizando dos clase de instrumentos (Ultra Performance Liquid Chromatograph Accela (Thermo Scientific) y Triple Quadrupole Mass Spectrometer Quantum Access (Thermo Scientific) y Waters AcquityH UPLC class)

- Presencia de los picos correspondientes a la estructura del compuesto en resonancia magnética nuclear de protones y de carbono (RMN de  $^1\text{H}$  y RMN de  $^{13}\text{C}$ ).

## 5.2. Gases y solventes anhidros

El gas argón empleado fue secado por pasaje a través de tamices moleculares de 4Å.

Los solventes utilizados como eluyentes en CCD o cromatografía en columna fueron purificados por destilación. Los solventes empleados en procesos de extracción se han utilizado con el grado de pureza adecuado y sin previa purificación. Las fracciones orgánicas procedentes de extracciones acuosas se han secado con sulfato sódico anhidro.

Los solventes empleados en las reacciones en atmósfera inerte fueron de calidad “Pro análisis” y se han secado y destilado antes de su uso según las técnicas habituales,<sup>246</sup> tal como se describe a continuación para los solventes más relevantes, o bien a través de columnas rellenas de alúmina activada Innovative Technology, pure Solv. Modelo PS-400-7 (sistema adaptado para metanol, tetrahydrofurano, diclorometano y éter etílico).

- **Acetonitrilo:** destilado sobre  $\text{CaH}_2$  bajo atmósfera inerte y almacenada en botellas herméticas sobre tamices moleculares de 3 Å.
- **Diclorometano anhidro:** secado sobre  $\text{CaCl}_2$  y luego destilado sobre el mismo bajo atmósfera de nitrógeno y almacenado en botellas herméticas sobre tamices moleculares de 3 Å.
- **Dioxano:** destilado sobre  $\text{Na}^\circ$  con benzofenona como indicador y almacenada en botellas herméticas sobre tamices moleculares de 3 Å.
- **N,N-Dimetilformamida anhidra:** secada sobre  $\text{BaO}$ , destilada a presión reducida y almacenada en botellas herméticas sobre tamices moleculares de 3 Å.

- **Metanol anhidro:** destilado sobre  $\text{CaH}_2$  o  $\text{CaSO}_4$  bajo atmósfera inerte y almacenado en botellas herméticas sobre tamices moleculares de 3 Å.
- **Trietilamina anhidra:** destilada sobre  $\text{CaH}_2$  bajo atmósfera inerte.
- **Tetrahidrofurano:** destilado sobre  $\text{Na}^\circ$  con benzofenona como indicador y almacenada en botellas herméticas sobre tamices moleculares de 3 Å.
- **Tolueno anhidro:** destilado sobre  $\text{Na}^\circ$  con benzofenona como indicador y y almacenado en botellas herméticas sobre tamices moleculares de 3 Å.

### 5.3. Reactivos.

Todos los reactivos químicos empleados fueron obtenidos de fuentes comerciales y se han empleado sin purificación previa, salvo que se indique lo contrario.

Para las reacciones efectuadas en fase sólida, se usaron resina de Rink amide comercial (malla 100-200, DVB al 1%, 0,68 mmol/g) y resina de Wang (malla 100-200, DVB al 1%, 1,0 mmol/g).

### 5.4. Instrumental.

**Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC/MS, del inglés: Liquid Chromatography / Mass Spectroscopy):** Para el análisis LC / MS se emplearon dos clase de instrumentos:

1) Ultra Performance Liquid Chromatograph Accela (Thermo Scientific) y Triple Quadrupole Mass Spectrometer Quantum Access (Thermo Scientific) con una columna de fase inversa C18 de 3 x 50 mm, partículas de 5  $\mu\text{m}$ . Fases móviles: acetato de amonio 10 mM en agua de grado HPLC (A) y acetonitrilo de grado HPLC (B). Se formó un gradiente de 5% a 80% de B en 10 min,

caudal de 0,7 ml / min. La fuente de electrospray de MS funcionaba a una tensión capilar de 3,5 kV y una temperatura de desolvatación de 300 °C.

2) Waters AcquityH UPLC class con sus 4 módulos, sample manager FTN, quaternary solvent manager, detector PDA, detector QDA con una columna de fase inversa C18 de 2,1 x 50 mm, partículas de 2,6  $\mu\text{m}$ , a 30 °C y un caudal de 0,8 ml / min. Fases móviles: acetato de amonio 10 mM en agua de grado HPLC (A) y acetonitrilo de grado HPLC (B). Se formó un gradiente de 10% a 80% de B en 2,5 min; Mantenido durante 1,5 min. La columna se reequilibró con solución B al 10% durante 1 min. La fuente de ionización química por presión atmosférica (APCI) operaba a una corriente de descarga de 5  $\mu\text{A}$ , temperatura del vaporizador de 400 °C y temperatura capilar de 200 °C.

**Espectrometría IR.** Los espectros de infrarrojo fueron registrados en un espectrómetro Shimadzu Prestige 21. Los valores de los espectros de IR se informan en  $\text{cm}^{-1}$  para las bandas más significativas ( $\nu_{\text{máx}}$ ) y para aquellas bandas de menor intensidad relevantes para el compuesto caracterizado.

**Resonancia Magnética Nuclear.** Los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro marca Bruker modelo Avance II de 300 MHz, (para  $^1\text{H}$ , usando la señal del tetrametilsilano a 0 ppm, como patrón de referencia interno) y a 75 MHz (para  $^{13}\text{C}$ , usando la señal central del solvente  $\text{CDCl}_3$  a 76,9 ppm como patrón de referencia interno). Las mediciones se realizaron con la muestra disuelta en  $\text{CDCl}_3$  y en el caso de muestras insolubles en  $\text{CDCl}_3$ , se utilizó  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  o  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

Además, se realizaron experimentos de RMN  $^1\text{H}$  en Bruker Avance III 500 y en JEOL (ECA 400II) a 500 y 400 MHz, respectivamente. Se realizaron experimentos de RMN de  $^{13}\text{C}$  en Bruker Avance III 500 y en JEOL (ECA 400II) a 126 y 101 MHz. Se registraron experimentos de RMN de  $^{15}\text{N}$ -RMN en Bruker Avance III a 700 MHz. Todos los experimentos de RMN se registraron en  $\text{DMSO}-d_6$  a temperatura ambiente ( $\sim 21^\circ\text{C}$ ). Los espectros  $^1\text{H}$  y los espectros  $^{13}\text{C}$  se informaron en partes por millón (ppm) y se hace referencia con respecto a la señal de DMSO ( $^1\text{H}$   $\delta = 2,50$  ppm,  $^{13}\text{C}$   $\delta = 39,51$  ppm).

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales ( $\delta$ ) y, a continuación entre paréntesis y en este orden, se detalló la multiplicidad de la señal, las constantes de acoplamiento ( $J$ ), la integración de la señal y su asignación. Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales ( $\delta$ ). Los desplazamientos químicos se informaron en unidades de partes por millón (ppm), relativas al patrón de referencia correspondiente. Las abreviaturas utilizadas para indicar las multiplicidades de las señales fueron: (s) = singlete, (sa) = singlete ancho, (d) = doblete, (da) = doblete ancho, (dd) = doble doblete, (ddd) = doble doblete, (t) = triplete, (dt) = doble triplete, (q) = cuarteto, (m) = multiplete.

**Espectrometría de Masas.** Los espectros de HRMS fueron realizados en el Laboratorio de Espectrometría de Masas del centro Científico y Tecnológico Rosario, utilizando un espectrómetro de masas Bruker micrOTOF-Q II equipado con fuente de ionización por electrospray (ESI) y ionización química a presión atmosférica (APCI).

**Cromatografía.** Las CCD se realizaron sobre placas comerciales de aluminio cubiertas con silicagel Merck (60 F254) y se desarrollaron con sistemas de solventes adecuados a cada muestra. Las placas cromatográficas fueron analizadas mediante radiación UV (254 nm) y/o por rociado con solución de *p*-anisaldehído en EtOH/AcOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (9,2:338:3,75:12,5) con posterior calentamiento para mejorar la sensibilidad de la detección.

Las separaciones preparativas fueron llevadas a cabo mediante cromatografía líquida en columna utilizando sílica-gel Merck 60 H (malla 230-400). La siembra fue sólida y las eluciones se realizaron, en la mayoría de los casos, con cantidades crecientes de AcOEt en hexano con ayuda de presión por aire comprimido.

**Cromatografía Líquida de alta eficacia (HPLC-preparativa, del inglés: high performance liquid chromatography):** La purificación se llevó a cabo con un equipo (Semi)Preparative HPLC (1200 Series, Agilent Technologies) utilizando una columna de fase inversa C18 de 19 x 100 mm, de

partículas de 5  $\mu\text{m}$ , se formó un gradiente de 6 minutos a partir de acetato de amonio acuoso 10 mM o TFA acuoso al 0,1% y acetonitrilo en diferentes proporciones dependiendo de la hidrofobicidad de los compuestos (típicamente de 10- 30% acetonitrilo para compuestos polares hasta 50-70% acetonitrilo para compuestos no polares), caudal 15 ml / min.

**Liofilizador:** Luego de la purificación de las muestras mediante el empleo del HPLC-preparativa, se eliminó el acetonitrilo mediante corriente de nitrógeno. Seguidamente, las muestras fueron secadas mediante el empleo del liofilizador “ScanVacCoolSafe” FreezeDryers. EL mismo se utilizaba a una temperatura de  $-100^{\circ}\text{C}$  y con bomba de alto vacío conectada al equipo con una trampa de por medio. Las muestras se colocaron congeladas, generalmente este proceso se realiza mediante el empleo de hielo seco o nitrógeno líquido.

#### 5.4.1 Cuantificación por RMN.

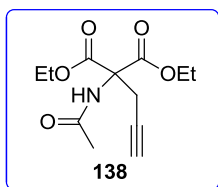
Los productos intermedios y finales fueron liberados del soporte polimérico y purificados mediante HPLC preparativo, luego liofilizados, para finalmente efectuar la cuantificación mediante RMN. La cuantificación de compuestos a través de NMR se basó en el uso del solvente deuterado ( $\text{DMSO}-d_6$ ) como el estándar interno en sí mismo. El proceso realizado consistía de los siguientes pasos: en primer lugar se efectúa la estandarización del  $\text{DMSO}-d_6$ , disolviendo una cantidad exacta de droga estándar (1-Metil-2-nitroterftalato) en 700  $\mu\text{L}$  de  $\text{DMSO}-d_6$ , para luego realizar la medición de RMN  $^1\text{H}$ . El valor de la integral calculado para un protón del estándar se comparó con el septeto integrado del DMSO. Para la cuantificación de los compuestos obtenidos: luego de la purificación por HPLC la muestra fue secada mediante liofilización, seguidamente se disolvió en 700  $\mu\text{l}$  de  $\text{DMSO}-d_6$  y se realizó el experimento de RMN de  $^1\text{H}$ . De dicho espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , se calculó un valor de integración medio por un protón con respecto a la señal residual de DMSO. La comparación entre dicho valor y el obtenido para un protón del estándar permitió el cálculo de la cantidad de compuesto en nuestra muestra.

## 5.5. Métodos sintéticos:

**5.5.1. Capítulo 2, primera parte: Obtención de heterociclos oxigenados y/o nitrogenados a partir de alquinil aminoácidos utilizando catálisis con oro como reacción clave.**

### Procedimientos para la obtención de:

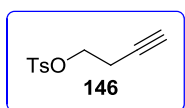
#### **Dietil $\alpha$ -acetamida- $\alpha$ -propargilmalonato (**138**):<sup>123</sup>**



Se adicionó Bromuro de propargilo (2.98 mL, 34.55 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7.5 g, 23 mmol) a una solución de malonato de dietilacetamida **137** (5.0 g, 23 mmol) en MeCN (50 mL). La mezcla heterogénea resultante fue agitada a temperatura ambiente por 18 h. luego la reacción fue filtrada, concentrada y el residuo resultante se disolvió en AcOEt. La solución orgánica fue lavada con agua y solución Brine y secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La posterior evaporación del solvente dio lugar a la obtención del crudo de reacción como un sólido blanco amarillento, el cual fue luego purificado mediante columna cromatográfica (AcOEt /hexano) para dar **138** un sólido blanco (6.73 g, 99%).

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (t,  $J=7.1$  Hz, 6 H), 1.98 (t,  $J=2.6$  Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 3.29 (d,  $J=2.9$  Hz, 2 H), 4.28 (qd,  $J=7.1$ , 1.8 Hz, 4 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.9, 22.9, 23.8, 62.9, 65.2, 71.3, 78.2, 167.0, 169.2 ppm.

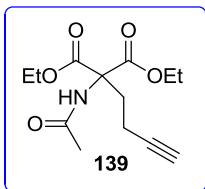
#### **3-Butinil 4-metil-bencenosulfonato (**146**):**



Se adicionó Cloruro de Tosilo (0.75 g, 3.96 mmol) a una solución de 3-butin-1-ol (0.2 mL, 2.64 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro (7 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 15 min. Luego de ese tiempo, KOH (0.44 g, 7.9 mmol) fue adicionado y la solución se agitó toda la noche a TA. La suspensión resultante fue lavada con HCl 5%, y secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , luego se filtró y se concentró en vacío. El crudo de reacción fue purificado mediante columna

cromatográfica (AcOEt/hexano) para dar 0.590g (99%) del producto deseado como un aceite incoloro.

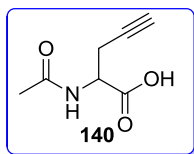
**Dietil  $\alpha$ -acetamida- $\alpha$ -homopropargilmalonato (139):**<sup>123</sup>



Se adicionó *tert*-butoxido de potasio (0.167 g, 1.48 mmol) a una solución de malonato de dietilacetamida **137** (0.3 g, 1.38 mmol) en dioxano anhidro (6 mL) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 60 °C por 2 h. Luego de esto, 3-Butinil 4-metilbencenesulfonato **146** (0.3 g, 1.38 mmol) fue agregado lentamente y la mezcla así obtenida, se colocó a reflujo durante 48 h. La suspensión resultante se filtró a vacio y el residuo obtenido se lavó con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). El filtrado obtenido fue concentrado a vacio para dar un aceite amarillo el cual fue purificado mediante columna cromatográfica (AcOEt/hexano) para dar 0.107 g (35%) del producto deseado el cual se obtuvo como cristales ligeramente amarillos.

Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (t, *J*=7.1 Hz, 6 H), 1.92 (t, *J*=2.7 Hz, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 2.1 (m, 2 H), 2.61 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 4.16 - 4.33 (m, 4 H), 6.82 (bs, 1 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.3, 13.9, 22.9, 30.8, 62.6, 65.7, 68.9, 82.6, 167.7, 169.2 ppm.

**Ácido *N*-Acetil-2-aminopent-4-oico (140):**<sup>123</sup>

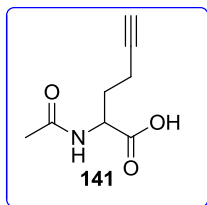


Se adicionó en porciones KOH (3.25 g, 58 mmol) a una suspensión bien agitada de **138** (6.73 g, 26.3 mmol) en 600 mL de MeOH:H<sub>2</sub>O (5:1). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 h. El solvente fue evaporado hasta sequedad y el residuo resultante se disolvió con AcOEt y se trató con una solución 2 N de HCl hasta llegar a pH = 1. La fase acuosa se extrajo con AcOEt, luego de esto, las fases orgánicas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente fue evaporado, para obtener de este modo el crudo de reacción. Seguidamente el mismo se recrystalizó a partir de acetato de etilo generando 2.8 g (70%) del producto deseado (Ácido *N*-Acetil-2-aminopent-4-ionico) **140**.



Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.01 (s, 3 H), 2.36 (t,  $J=2.4$  Hz, 1 H), 2.62 - 2.77 (m, 2 H), 4.52 - 4.56 (m, 1 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  22.5, 52.8, 72.2, 72.3, 80.3, 173.4, 173.5 ppm.

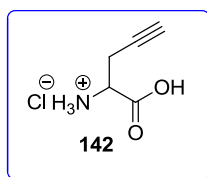
**Ácido *N*-Acetil-2-aminohept-5-inoico (141):**<sup>123</sup>



El compuesto **141** Puede ser preparado a partir de **139** (0.107 g, 0.4 mmol) como se describió anteriormente para la preparación de **140**. El producto fue aislado como cristales blancos (0.585 g; 70% de rendimiento).

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  1.81 - 1.89 (m, 1 H), 1.93 (s, 3 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H), 2.24 - 2.30 (m, 2 H), 2.34 (t,  $J=2.7$  Hz, 1H), 4.47 - 4.54 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  15.8, 22.7, 31.7, 52.4, 70.8, 83.9, 171.3, 173.5 ppm.

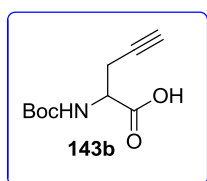
**Hidrocloruro de ácido 2-aminopent-4-inoico (142):**<sup>123</sup>



Una solución de Ácido *N*-Acetil-2-aminopent-4-inoico (**140**, 0.199 g, 1.28 mmol) en 4 mL de HCl 2 N fue agitada durante 2 h a reflujo. Luego de esto, el solvente fue evaporado en vacio para dar el Hidrocloruro de ácido 2-aminopent-4-inoico **142** (0.187 g, 98%), el cual fue utilizado sin realizarle ninguna purificación adicional.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  2.54 (td,  $J=2.7$ , 0.9 Hz, 1 H), 2.92 (dt,  $J=5.5$ , 2.8 Hz, 2 H), 4.22 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  19.9, 51.3, 74.2, 76.5, 170.3 ppm.

***N*-Boc-Propargilglicina (143b):**<sup>123</sup>

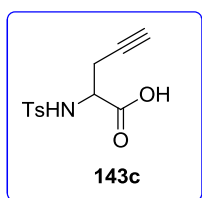


Sobre una solución del Hidrocloruro de ácido 2-aminopent-4-inoico **142** (0.2 g, 1.34 mmol) en agua (5 mL) y dioxano (5 mL), se adicionó  $\text{Boc}_2\text{O}$  (434 mg, 1.99 mmol) y DIEA (0.695 mL, 3.98 mmol). Luego de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la solución se acidificó hasta  $\text{pH}=3$  mediante la adición de una solución de HCl (10 %), y se extrajo con AcOEt. Las

distintas fases orgánicas se combinaron y se secaron con (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), luego se filtró y concentró, obteniendo de este modo el producto de reacción como un aceite amarillo, el cual luego fue purificado mediante columna cromatográfica (AcOEt/hexano), para dar 0.216 g (82%) del producto esperado.

Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.47 (s, 9 H), 2.09 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.77 (m, 2 H), 4.49-4.54 (m, 1H), 5.38 (d, *J*= 8.1, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.5, 28.2, 51.7, 71.8, 80.6, 155.4, 174.7 ppm.

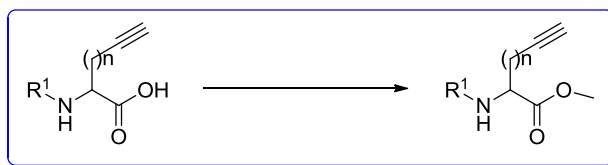
**N-Tosil-Propargilglicina (143c):**<sup>124</sup>



Una mezcla del Hidrocloruro de ácido 2-aminopent-4-inoico **142** (441,7 mg; 2.95 mMol; 1eq), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (650 mg; 6.12 mMol; 2.11 eq) y *p*-TsCl (505.22 mg; 2.65 mMol; 0.9 eq) en dioxano/H<sub>2</sub>O (1:1; 8 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla de reacción fue concentrada y se llevó a pH 4.0 mediante el empleo de una solución de HCl al 10%. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (x3), luego las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, finalmente se filtró y concentró. El crudo resultante fue purificado mediante recristalización con chloroformo/hexano para obtener el compuesto **143c** con 95% de rendimiento.

Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.06 (t, *J*=2.6 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.62 – 2.8 (m, 2H), 4.14 – 4.20 (m, 1H), 5.5 (d, *J*= 8.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*=8.3 Hz, 2H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.5, 23.8, 53.7, 72.7, 77.2, 127.2, 129.8, 144.1 ppm.

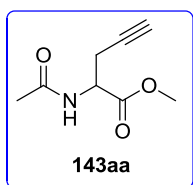
**Procedimiento general para la obtención de esteres metílicos derivados de alquínil aminoácidos.**



A una solución del amino ácido *N*-protegido (1eq) en metanol (50mL), se le adicionó cloruro de acetilo (2.4eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo de reacción obtenido de esta manera, se disolvió en AcOEt, se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10% tres veces para luego juntar las sucesivas fases orgánicas y secarlas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del solvente orgánico generó el éster deseado, el cual fue seguidamente purificado mediante columna cromatográfica (5% AcOEt en Hexano).

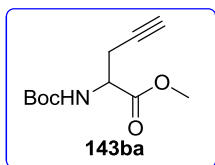
En el caso del amino ácido *N*-Boc-protegido, el mismo se disolvió en DCM y se trató con una solución etérea de diazometano a 0°C hasta observar una coloración amarillenta. De este modo, la reacción fue agitada durante 30 minutos y el exceso de diazometano fue destruido mediante la adición de AcOH hasta que la solución se tornó incolora. Seguidamente se procedió a la evaporación del solvente bajo presión reducida y el crudo obtenido de este modo, fue purificado mediante columna cromatográfica (hexano–AcOEt).

**Metil-2-acetilamino-4-pentinoato (143aa).<sup>129</sup>**



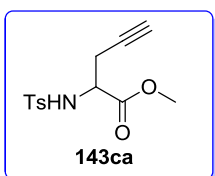
Rendimiento: 90%, Caracterización: RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.03 (t, *J*=2.6 Hz, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.75 - 2.77 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 4.70 - 4.80 (m, 1 H), 6.4 (d, 1 H) ppm. RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.4, 23.0, 50.6, 52.7, 71.5, 78.4, 169.8, 170.8 ppm.

**Metil-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-pentinoato (143ba):**<sup>154</sup>



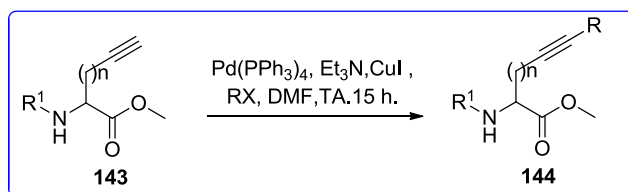
Rendimiento: 96%. Caracterización: RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 2.04 (t,  $J=2.5$  Hz, 1H), 2.65 - 2.77 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 5.36 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H) ppm. RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  22.9, 28.2, 51.9, 52.6, 71.6, 78.5, 80.2, 155.0, 171.1 ppm.

**Metil-2-((4-Toluenosulfonil) amino)-4-pentinoato (143ca):**<sup>124</sup>



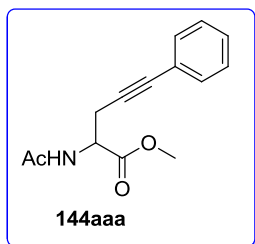
Rendimiento: 94%. Caracterización: RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.03 (t,  $J=2.6$  Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.58 - 2.75 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 4.11 (dt,  $J=8.8, 5.1$  Hz, 1 H), 5.55 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.29 (d,  $J=8.2$  Hz, 2 H), 7.73 (d,  $J=8.2$  Hz, 2 H) ppm. RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.0, 23.5, 52.4, 53.5, 71.8, 126.7, 129.2, 136.3, 143.3, 169.5 ppm.

**Procedimiento general para la reacción de Sonogashira:**



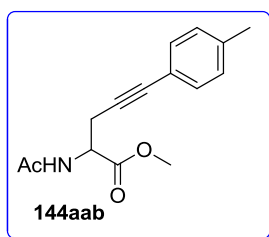
A una solución del metil propargil glicinato *N*-protegido **143** (0,6mMol, 1eq) en dimetil formamida (DMF) (5mL) se le adicionó *p*-iodotolueno (0.8mMol, 1.2eq), trietilamina (0.11mL,) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.04mMol). La solución marrón clara se tornó rápidamente oscura cuando se adicionó el ioduro de cobre(I) (0.08mMol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmosfera de nitrógeno durante toda la noche. Se evaporó el solvente y el crudo de reacción fue purificado mediante columna cromatográfica (5% AcOEt-Hexano).

### Compuesto 144aaa.



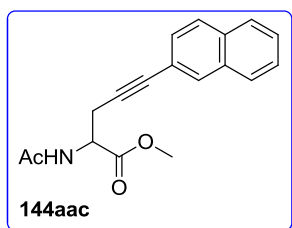
Rendimiento: 99%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.06 (s, 3 H), 2.97 (d,  $J=5.0$  Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.77 - 4.89 (m, 1 H), 6.37 - 6.53 (m, 1 H), 7.24 - 7.40 (m, 5 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.1, 23.4, 51, 52.7, 83.6, 83.7, 122.8, 128.1, 120.2, 131.6, 169.8, 171.1 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  246.11247, encontrado 246.11318.

### Compuesto 144aab.



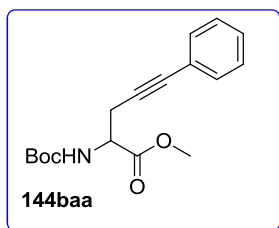
Rendimiento: 99%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.07 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.97 (d,  $J=5.0$  Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.79 - 4.88 (m, 1 H), 7.10 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.27 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.4, 23.2, 23.5, 51, 52.7, 82.8, 83.8, 119.7, 129, 131.5, 138.3, 169.8, 171.1 ppm. HRMS (ESI): Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  282.11006, encontrado 282.11021.

### Compuesto 144aac.



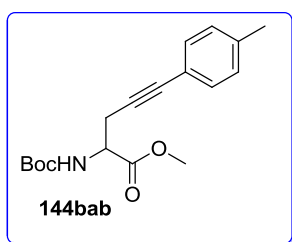
Rendimiento: 68%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.10 (s, 3 H), 3.05 (d,  $J=4.7$  Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.84 - 4.9 (m, 1 H), 6.42 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.4 - 7.55 (m, 3 H), 7.74 - 7.81 (m, 3 H), 7.89 (s, 1 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.2, 23.6, 51.1, 52.8, 77.6, 84, 126.6, 126.6, 127.6, 127.7, 127.9, 128.5, 131.5, 169.9, 171.1 ppm. HRMS (ESI): Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  296.12812, encontrado 296.12764.

### Compuesto 144baa.<sup>154</sup>



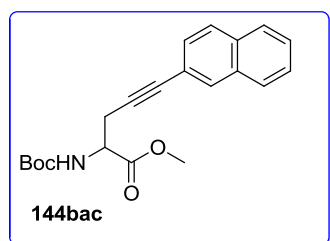
Rendimiento: 99.4%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.46 (s, 9 H), 2.87 - 3.03 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 4.47 - 4.62 (m, 1 H), 5.42 (d,  $J=9.3$  Hz, 1 H), 7.24 - 7.32 (m, 3 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.8, 28.2, 52.2, 52.5, 80.1, 83.6, 83.8, 122.9, 128.1, 128.2, 131.6, 155.1, 171.3 ppm.

### Compuesto 144bab.



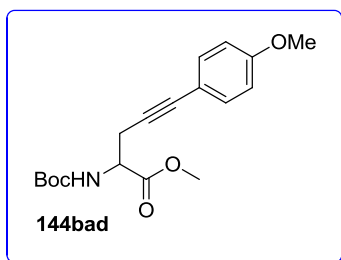
Rendimiento: 93.3%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.47 (s, 9 H), 2.33 (s, 3 H), 2.86 - 3.03 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 5.44 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H), 7.09 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.30 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.3, 23.8, 28.2, 52.2, 52.4, 79.9, 82.9, 83.6, 119.8, 128.8, 131.5, 138.0, 155.0, 171.3 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  317.1626, encontrado 317.1627.

### Compuesto 144bac.



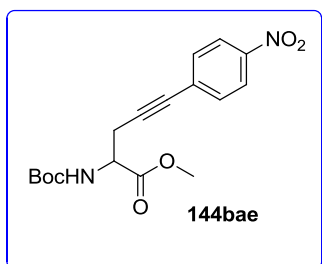
Rendimiento: 98.9%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.49 (s, 9 H), 2.95 - 3.09 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.53 - 4.69 (m, 1 H), 5.51 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.36 - 7.53 (m, 3 H), 7.69 - 7.86 (m, 3H), 7.92 (s, 1 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.9, 28.2, 52.2, 52.5, 80.1, 83.9, 84.2, 120.2, 126.4, 126.5, 127.5, 127.6, 127.8, 128.4, 131.4, 132.6, 132.8, 155.1, 171.3 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  376.15193, encontrado 376.15106.

### Compuesto 144bad.



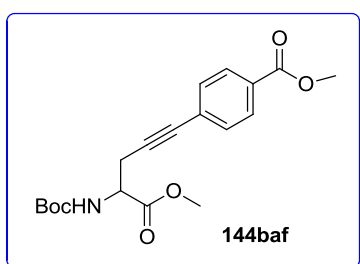
Rendimiento: 81%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.44 (s, 9 H), 2.82 - 2.99 (m, 2 H), 3.77 (s, 6 H), 4.43 - 4.58 (m, 1 H), 5.42 (d,  $J=9.0$  Hz, 1 H), 6.78 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H), 7.29 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.4, 27.8, 51.9, 52.1, 54.8, 79.6, 81.7, 82.9, 113.4, 114.6, 132.6, 154.7, 158.9, 170.9 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  356.14601, encontrado 356.14684.

### Compuesto 144bae.<sup>154</sup>



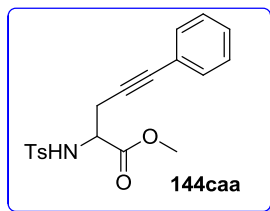
Rendimiento: 93%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9 H), 2.99 (d,  $J=5.2$  Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.55 - 4.60 (m, 1 H), 5.41 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 7.51 (d,  $J=7.9$  Hz, 2 H), 8.14 (d,  $J=7.9$  Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.1, 28.2, 52.1, 52.7, 80.3, 81.8, 90.0, 123.4, 129.9, 132.4, 146.9, 155.0, 171.0 ppm.

### Compuesto 144baf.



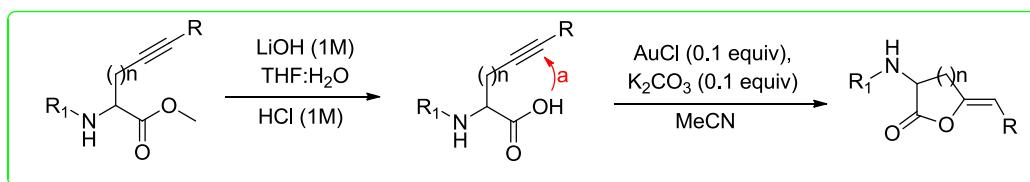
Rendimiento: 93%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.46 (s, 9 H), 2.97 (d,  $J=5.2$  Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.55 - 4.91 (m, 1 H), 5.40 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 7.43 (d,  $J=8.9$  Hz, 2 H), 7.96 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.0, 28.3, 52.2, 52.7, 53.7, 80.3, 82.9, 87.2, 127.7, 129.4, 131.6, 155.0, 166.5, 171.2 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  384.14176, encontrado 384.14211.

### Compuesto 144caa.



Rendimiento: 97%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.41 (s, 3 H), 2.90 (t,  $J=5.1$  Hz, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 4.20 (dt,  $J=9.1, 5.1$  Hz, 1 H), 5.45 (d,  $J=9.1$  Hz, 1 H), 7.24 - 7.38 (m, 7 H), 7.76 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.5, 25, 52.9, 54.4, 82.7, 84.3, 122.7, 127.2, 128.2, 129.7, 131.7, 136.9, 143.8, 170.3 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  358.10914, encontrado 358.11076.

### Procedimiento experimental representativo para la síntesis de $\gamma$ -lactonas:



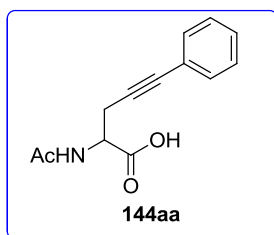
Los derivados esteres metílicos fueron disueltos en THF:H<sub>2</sub>O (6 mL, 2:1) y enfriados a 0 °C. Luego, se adicionó una solución 1 M de LiOH (0.8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y fue monitoreada mediante TLC. Luego de observar una conversión completa, la reacción fue vertida en un vaso de precipitado con hielo, y se adicionó una solución de HCl (1 M) hasta pH ácido. La fase acuosa se extrajo con AcOEt, las sucesivas fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, luego se filtró y se concentró en vacio. El producto obtenido de este modo fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional.

Se adicionó AuCl (0.1 equiv) y luego K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1 equiv) a una solución del alquínico amino ácido (1 equiv) en MeCN (3 ml/mmol) a temperatura ambiente. Al cabo de unos minutos, la mezcla de reacción, que inicialmente era una suspensión blanca, se tornó de una coloración marrón oscura. La reacción fue monitoreada mediante TLC, y luego de observar ausencia de material de partida (usualmente 2 h), la reacción



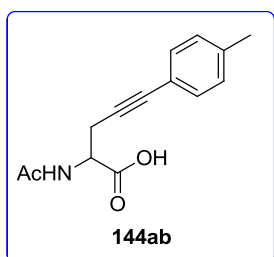
fué filtrada a través de Celite y el filtrado de la reacción fue evaporado bajo presión reducida para dar el producto crudo de reacción. Debido a la inestabilidad de estas enol-lactonas, los compuestos fueron purificados mediante un “short pad de silica” (eluyente: EtOAc) como se describe en la literatura.<sup>86, 152</sup>

#### Compuesto 144aa.



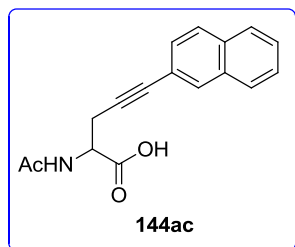
Rendimiento: 99.4%. Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.03 (s, 3 H), 2.93 (dd, *J*=6.2, 4.0 Hz, 2 H), 4.64 (dd, *J*=6.9, 5.5 Hz, 1 H), 7.25 - 7.41 (m, 5 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 22.5, 23.6, 53.1, 83.8, 85.9, 124.9, 129.2, 129.5, 132.8, 173.5, 173.7 ppm. HRMS (ESI): calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 254.07876, encontrado 254.07927.

#### Compuesto 144ab.



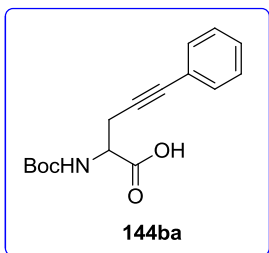
Rendimiento: 90%. Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)CO): δ 1.99 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.94 (d, *J*=5.7 Hz, 2 H), 4.72 (m, 1 H), 7.14 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)CO): δ 21.8, 23.2, 23.4, 52.6, 85.8, 121.9, 130.3, 132.8, 139.3, 170.8, 172.5 ppm. HRMS (ESI): calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 268.09441, encontrado 268.09429.

#### Compuesto 144ac.



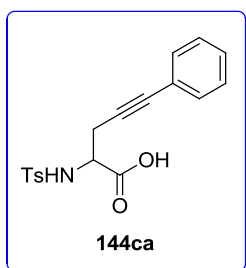
Rendimiento: 96%, Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)CO): δ 2.01 (s, 3 H), 3.02 (d, *J*=5.7 Hz, 2 H), 4.72 – 4.79 (m, 1H), 7.49 - 7.63 (m, 3 H), 7.83 - 8.00 (m, 4H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)CO): δ 23.5, 24.4, 52.9, 84.5, 87.4, 122.6, 128.2, 129.2, 129.3, 129.6, 130.1, 132.7, 134.5, 134.8, 171.1, 172.8 ppm. HRMS (ESI): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 282.11247, encontrado 282.11195.

### Compuesto 144ba.



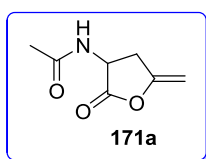
Rendimiento: 87%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  1.46 (s, 9H), 3.00 (br. s, 2H), 4.61 – 4.63 (m, 1H), 5.45 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.28 (br. s, 3H), 7.39 (br. s, 2H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  23.5, 28.2, 52.1, 80.5, 83.6, 83.7, 122.9, 128, 128.1, 131.7, 155.4, 175.3 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NNa}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  334.10257, encontrado 334.10297.

### Compound 144ca.



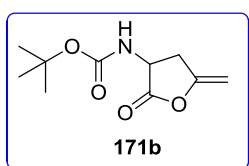
Rendimiento: 94%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.38 (s, 3 H), 2.91 (t,  $J=4.7$  Hz, 2 H), 4.18 - 4.27 (m, 1 H), 5.55 (d,  $J=8.1$  Hz, 3 H), 7.21 - 7.38 (m, 7 H), 7.76 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.5, 24.7, 54.1, 82.4, 84.5, 122.5, 127.1, 128.2, 128.35, 129.8, 131.7, 136.7, 143.9, 173.5 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NNaO}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  366.07705, encontrado 366.07624.

### N-(5-Metilen-2-oxotetrahidrofuran-3-il)acetamida (171a).



Rendimiento: 95%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.06 (s, 3 H), 2.78-2.88 (m, 1 H), 3.29-3.37 (m, 1 H), 4.34 (br. s, 1 H), 4.58- 4.67 (m, 1 H), 4.83 (br. s, 1 H), 6.28 (br. s, 1 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.1, 33.8, 50.1, 91, 152.6, 170.9 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  178.04746, encontrado 178.04674.

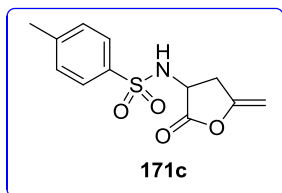
### tert-Butil (5-metilen-2-oxotetrahidrofuran-3-il)carbamato (171b).



Rendimiento: 94%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (s, 9 H) 2.88 - 2.92 (m, 1 H) 3.22 - 3.3 (m, 1 H) 4.41 (br. S, 2 H) 4.8 (br. S, 1 H) 5.21 (d,  $J=5.5$  1 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,

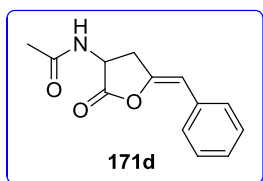
CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.2, 33.4, 50.5, 80.9, 90.4, 152.2, 173.0 ppm. HRMS (ESI): calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 236.08933, encontrado 236.08967.

**4-Metil-*N*-(5-metilen-2-oxotetrahydrofuran-3-il)benceno-sulfonamida (171c).**



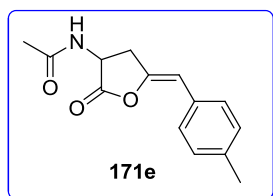
Rendimiento: 97%. Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.46 (s, 3 H), 2.84 - 2.95 (m, 1 H), 3.25 - 3.33 (m, 1 H), 4.06 - 4.14 (m, 1 H), 4.47 (br. s, 1 H), 4.84 (br. s, 1 H), 5.16 (d, *J*= 3.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J*= 8.1 Hz, 2 H), 7.80 (d, *J*= 8.1 Hz, 2 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.6, 34.7, 52.1, 91.5, 127.3, 130, 135.6, 144.5, 151.6, 171.8 ppm. HRMS (ESI): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>4</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> 290.04575, encontrado 290.04541.

**(*Z*)-*N*-(5-Benciliden-2-oxotetrahidrofuran-3-il)acetamida (171d).**



Rendimiento: 96%. Caracterización: RMN <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)CO)  $\delta$  1.96 (s, 3H), 3.09 – 3.18 (m, 1 H), 3.27 – 3.36 (m, 1 H), 4.66 – 4.75 (m, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 7.19 (tt, *J*=1.2, 7.4 Hz, 1 H), 7.32 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 7.56 (d, *J*=7.4 Hz, 2 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)CO)  $\delta$  22.5, 33.9, 49, 104.9, 127.3, 129.1, 129.2, 135.5, 147.8, 170.6, 173.6 ppm. HRMS (ESI): calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 254.07876, encontrado 254.07867.

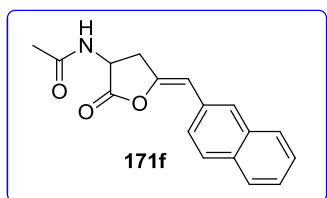
**(*Z*)-*N*-(5-(4-Metilbenciliden)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)acetamida (171e).**



Rendimiento: 85%. Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)CO)  $\delta$  1.96 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 3.09 - 3.16 (m, 1 H), 3.25 - 3.34 (m, 1 H), 4.66 - 4.75 (m, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 7.14 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)CO)

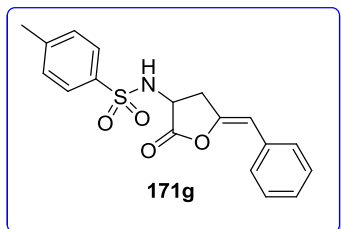
$\delta$  21.6, 22.9, 34.2, 49.4, 105.3, 129.5, 130.3, 132.7, 137.3, 147.3, 170.9, 174.1 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $C_{14}H_{15}NNaO_3$   $[M+Na]^+$  268.09441, encontrado 268.09470.

**(Z)-N-(5-(Naftalen-2-ilmetilen)-2-oxotetrahidrofuran-3-il)acetamida (171f).**



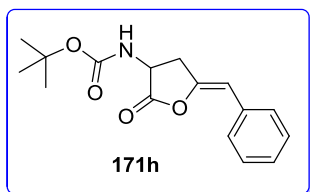
Rendimiento: 71%. Caracterización: RMN  $^1H$  (300 MHz,  $(CD_3)CO$ )  $\delta$  1.28 (s, 3 H), 3.15 – 3.26 (m, 1 H), 3.32 – 3.42 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 7.7 – 8.16 (m, 7 H) ppm. RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $(CD_3)CO$ )  $\delta$  22.5, 33.9, 49, 104.9, 126.6, 127.1, 127.5, 127.7, 128.3, 128.5, 128.8, 130.3, 133.2, 134.6, 148.4, 170.6, 173.7 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $C_{17}H_{16}NO_3$   $[M+H]^+$  282.11247, encontrado 282.11310.

**(Z)-N-(5-Benciliden-2-oxotetrahidrofuran-3-il)-4-metilbenceno sulfonamida (171g).**



Rendimiento: 92%. Caracterización: RMN  $^1H$  (300 MHz,  $(CD_3)CO$ )  $\delta$  ppm 2.44 (s, 3H), 2.87 – 2.97 (m, 1 H), 3.19 – 3.27 (m, 1 H), 4.7 – 4.76 (m, 1 H), 5.62 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 7.17 – 8.06 (m, 10 H) ppm. RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $(CD_3)CO$ ):  $\delta$  21.8, 35.5, 52.4, 106, 127.8, 128.2, 129.4, 129.5, 129.6, 130.8, 130.9, 134, 135.3, 139.8, 144.7, 146.8, 173.1 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $C_{18}H_{17}NNaO_4S$   $[M+Na]^+$  366.07705 encontrado 366.07679.

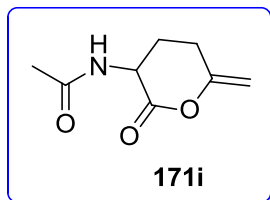
**tert-Butil-(Z)-(5-benciliden-2-oxotetrahidrofuran-3-il)carbamato (171h).**



Rendimiento: 90%. Caracterización: RMN  $^1H$  (300 MHz,  $(CD_3)CO$ )  $\delta$  ppm 1.43 (s, 9H), 3.11 – 3.20 (m, 1 H), 3.30 – 3.38 (m, 1 H), 4.61 – 4.7 (m, 1 H), 5.65 (s, 1H), 7.17 – 7.57 (m, 5 H) ppm. RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $(CD_3)CO$ ):  $\delta$  1.5, 28.6, 33.9, 49.9, 80.2, 105, 127.4, 129.2,

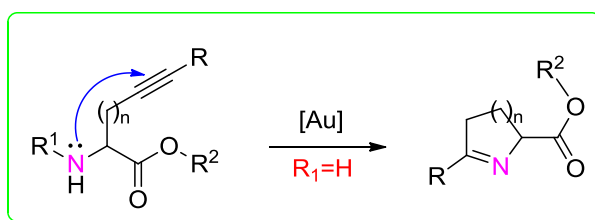
129.3, 135.5, 147.6, 156.2, 174.0 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $C_{16}H_{17}NNaO_4$   $[M+Na]^+$  312.12063 encontrado 312.12065.

***N*-(6-Metilen-2-oxotetrahidro-2H-piran-3-il)acetamida (171i).**



Rendimiento: 95%. Caracterización: RMN  $^1H$  (300 MHz,  $(CD_3)CO$ )  $\delta$  ppm 1.93 (s, 3 H), 2.09 (s, 2 H), 2.54 – 2.62 (m, 1 H), 2.66 – 2.74 (m, 1 H), 3.31 (s, 1 H), 3.66 (s, 1 H), 3.37 – 4.46 (m, 1 H) ppm. RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $(CD_3)CO$ ):  $\delta$  22.7, 26.6, 39.8, 52.3, 94.1, 156.4, 168.5, 173.6 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $C_8H_{12}NO_3$   $[M+Na]^+$  170.08161, encontrado 170.08157.

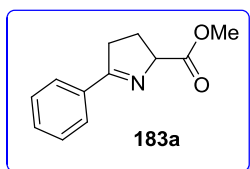
**Procedimiento general para la C-N cicloisomerización: obtención de 1-pirrolinas.**



Sobre una solución del compuesto **144bax (x= a-f)** (300 mg, 0.99 mmol) en AcOEt (5 mL), se adiciona gota a gota una solución 3 M de HCl en AcOEt (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y se monitorea mediante cromatografía en capa delgada (TLC). Luego de conversión completa, la mezcla se concentró en vacio para generar la correspondiente sal-HCl. Seguidamente, una solución de la sal-HCl en dioxano/agua (15 mL, 1:1 v/v) se trato gota a gota con una solución acosa de  $NH_4OH$  al 25% a temperatura ambiente, hasta alcanzar un pH de 10. Luego, la solución acuosa se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron en vacio, utilizándose en el paso siguiente sin purificación adicional. El amino ester resultante, se disolvió en MeCN (10 mL), seguidamente se adicionó  $AuCl_3$  (10 mol%). La mezcla de reacción se agito a reflujo y fue monitoreada mediante TLC. Luego de que la reacción se completa, la

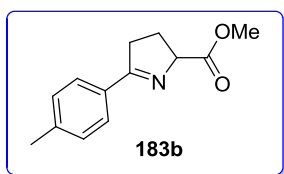
misma fue filtrada y concentrada en vacio. El crudo del producto fue purificado mediante columna cromatográfica (AcOEt/hexano) para dar la correspondiente 1-pirrolina.

**Metil-5-fenil-3,4-dihidro-2*H*-2-pirrolcarboxilato (183a).**<sup>154</sup>



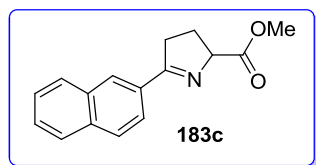
Rendimiento: 75%. Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.20 - 2.37 (m, 2 H), 2.89 - 3.04 (m, 1 H), 3.08 - 3.23 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.86 - 4.97 (m, 1 H), 7.36 - 7.49 (m, 3 H), 7.81 - 7.94 (m, 2 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 26.3, 35.3, 52.2, 74.5, 127.9, 128.3, 130.8, 133.7, 173.3, 175.9 ppm. HRMS (ESI): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 226.08385, encontrado 226.08451.

**Metil-5-(4-metilfenil)-3,4-dihidro-2*H*-2-pirrolcarboxilato (183b).**



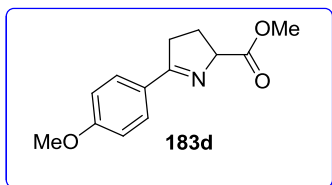
Rendimiento: 55%. Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.21 - 2.35 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.88 - 3.02 (m, 1 H), 3.05 - 3.15 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.90 (dt, *J*= 6.9 *J*=1.7 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 7.77 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.4, 26.3, 35.3, 52.1, 74.4, 127.9, 129.0, 131.0, 141.2, 173.4, 175.8 ppm. HRMS (ESI): calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 240.09950, encontrado 240.09933.

**Metil-5-(naftil)-3,4-dihidro-2*H*-2-pirrolcarboxilato (183c).**



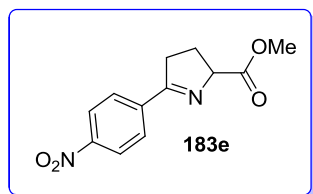
Rendimiento: 71%. Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.28 - 2.41 (m, 2 H), 3.00 - 3.17 (m, 2 H), 3.19 - 3.36 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.98 (m, 1 H), 7.42 - 7.58 (m, 2 H), 7.78 - 7.94 (m, 3 H), 8.11 (dd, *J*=8.6, 1.9 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 26.3, 35.3, 52.2, 74.5, 76.6, 124.6, 126.4, 127.3, 127.6, 128.1, 128.7, 128.7, 131.1, 132.7, 134.5, 173.3, 176.0 ppm. HRMS (ESI): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 254.11756, encontrado 254.11804.

**Metil-5-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-2-pirrolcarboxilato (183d).**



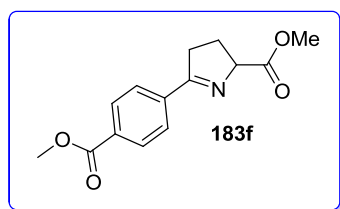
Rendimiento: 41%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.19 - 2.35 (m, 2 H), 2.83 - 3.00 (m, 1 H), 3.02 - 3.13 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.87 (ddt,  $J=8.6, 6.6, 1.9$ , Hz, 1 H), 6.89 (d,  $J=8.92$  Hz, 2 H), 7.81 (d,  $J=8.92$  Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.3, 35.2, 52.1, 55.2, 74.3, 113.6, 113.8, 126.5, 129.6, 161.7, 173.5, 175.2 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  256.09441, encontrado 256.09436.

**Metil-5-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-2H-2-pirrolecarboxilato (183e).**



Rendimiento: 90%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 - 2.45 (m, 2 H), 2.96 - 3.10 (m, 1 H), 3.13 - 3.27 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.94 - 5.02 (m, 1 H), 8.02 - 8.10 (m, 2 H), 8.24 - 8.35 (m, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.3, 35.6, 52.4, 74.8, 123.6, 128.9, 139.3, 149.2, 172.7, 174.3 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  249.08698, encontrado 249.08621.

**Metil-5-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3,4-dihidro-2H-2-pirrolcarboxilato (183f).**

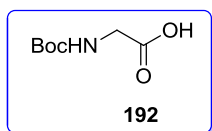


Rendimiento: 87%. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.21 - 2.44 (m, 2 H), 2.93 - 3.06 (m, 1 H), 3.12 - 3.24 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.87 - 4.99 (m, 1 H), 7.89 - 8.00 (m, 2 H), 8.02 - 8.10 (m, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.3, 35.5, 52.2, 52.3, 74.7, 127.9, 129.6, 132.0, 137.6, 166.5, 172.9, 175.3 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  262.10738, encontrado 262.10792.

### 5.5.2. Capítulo 2, segunda parte: Síntesis de heterocícllos a partir de aminoácidos empleando catálisis aurica.

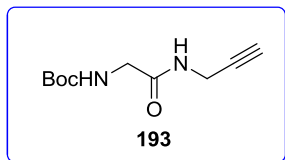
#### Procedimiento para la obtencion de:

##### **N-Boc-glicina (192):**



Se adicionó glicina (3 g, 40 mmol) a una solución agitada de NaOH (2 g, 50 mmol) en 30 mL de tert-butanol y 45 mL de agua. Seguidamente se adicionó di-tert-butildicarbonato (8.7 g, 40 mmol). La solución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Luego de esto, la solución se acidificó con sulfato ácido de potasio (KHSO<sub>3</sub>) hasta alcanzar pH=3; se extrajo 3 veces con AcOEt (25mL). Las sucesivas fases orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran en vacio para dar el compuesto (Boc-Gli-OH) **192** con un 92% de rendimiento. El crudo se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

##### **Compuesto 193:**

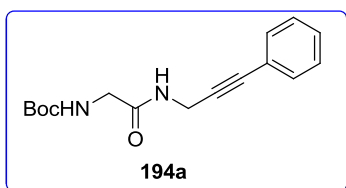


Sobre una solución de Boc-Gli-OH (**192**) (10 mmol; 1.75 g) en MeCN (10mL), se adiciona HOBt (10 mmol; 1.35 g), *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (10 mmol; 2.06 g), propargilamina (10 mmol; 0.69 mL), y trietilamina (10 mmol; 1.40 mL). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, luego se filtró y se concentró en vacio. El residuo resultante se disolvió en AcOEt, se lavó con una solución acuosa de KHSO<sub>4</sub> (1 M), NaHCO<sub>3</sub> (1 M) y Brine. La fase orgánica se seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y finalmente se concentró en vacio. El compuesto **193** resultante se cristalizó en cloroformo – hexano, obteniéndose con un 90% de rendimiento.

Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.47 (s, 9 H) 2.59 (t, J=2.56 Hz, 1 H) 3.72 (s, 2 H) 3.99 (m, 2 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 28.8, 44.6, 72.3, 80.6, 80.9, 158.6, 172.3 ppm.



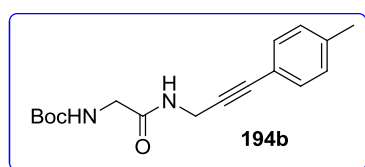
## Procedimiento general para la reacción de sonogashira: Síntesis del compuesto 194a.



Se preparó en balones separados una solución del compuesto **193** (0.90 mmol), en 6mL de DMF, y a la misma se adicionó iodobenceno (1.43 mmol), y pirrolidina (1.8 mmol) (solución 1); por otra parte, se preparó una solución de CuI 0.06 mmol en 1 mL de DMF (solución 2) y una solución de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.03 mmol) en DMF (1 mL) (solución 3). Seguidamente se procedió a remover los gases empleando argón, en un sonicador durante una hora. A continuación, a la solución que contiene el alquino se le agrega la solución de CuI y luego la de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. La mezcla resultante se agita toda la noche bajo atmosfera de argón. A continuación, la mezcla de reacción se concentra en vacio y luego se disuelve en MeOH/DCM (1/9, v/v, 50 mL) y se lava con agua (3x10 mL) y con una solución acuosa al 10% de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). Seguidamente las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para luego de ser filtrada, concentrada en vacio. El crudo de reacción obtenido de este modo fue purificado mediante columna cromatográfica AcOEt-Hexano, para obtener el compuesto **194a** con un 90% de rendimiento.

Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (s, 9 H) 3.85 (d, J=5.95 Hz, 2 H) 4.30 (d, J=5.23 Hz, 2 H) 5.26 (s, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.25 - 7.36 (m, 3 H) 7.36 - 7.42 (m, 2 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 28.3, 29.9, 44.3, 80.5, 83.4, 84.4, 122.4, 128.3, 128.4, 131.7, 169.1 ppm.

### Compuesto 194b:



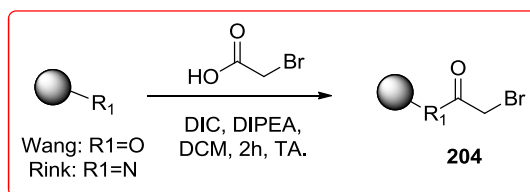
Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46 (s, 9 H) 2.35 (s, 3 H) 3.84 (d, J=5.95 Hz, 2 H) 4.29 (d, J=5.23 Hz, 2 H) 5.16 (s, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7.11 (d, J=8.09 Hz, 2 H) 7.31 (d, J=8.09 Hz, 2 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.4, 28.3, 29.9, 44.4, 80.4, 83.6, 119.3, 129.1, 131.6, 138.6, 156.1, 169.1 ppm.

### **Procedimiento general para la eliminación del grupo protector Boc:**

Sobre una solución del compuesto **194b** (300 mg, 0.99 mmol) en AcOEt (5 mL), se adiciona gota a gota una solución 3 M de HCl en AcOEt (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y se monitorea mediante cromatografía en capa delgada (TLC). Luego de conversión completa, la mezcla se concentró en vacío para generar la correspondiente sal-HCl. Seguidamente, una solución de la sal-HCl en dioxano/agua (15 mL, 1:1 v/v) se trató gota a gota con una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 25% a temperatura ambiente, hasta alcanzar un pH de 10. Luego, la solución acuosa se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron en vacío, obteniéndose el grupo amino libre.

### **5.5.3. Capítulo 3: Síntesis de heterociclos en fase sólida empleando catálisis con oro.**

#### **Procedimiento general para la acilación con ácido bromoacético: obtención del compuesto 204:**



Se cargó una jeringa adaptada con filtro de polipropileno con 1 g de resina comercial Wang o resina de Rink hinchada con DCM (para el caso de la resina de Rink se le eliminó el grupo protector Fmoc mediante exposición a piperidina al 50% en DMF durante 20 minutos, y luego se lavó 3 veces con DMF y 3 veces con DCM). Por otra parte, se preparó una solución de ácido bromoacético (700 mg, 5 mmol) en 10 ml de DCM en una jeringa fritada y se añadió DIC (386  $\mu\text{l}$ , 2,5 mmol). Se filtró la *N,N'*-di-*i*-propilurea (DIU) precipitada después de agitar durante 10 minutos, seguidamente, se añadió DIEA (436  $\mu\text{l}$ ; 2,5 mmol) y la solución fue agregada a la jeringa con resina previamente hinchada. La suspensión de resina se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se lavó 5 veces con DCM. En el caso de la resina de Rink, se comprobó la integridad de la acilación usando la prueba azul de bromofenol. La

misma consiste en colocar una alícuota de resina en un ependorf y agregarle 1 mL de DCM, seguidamente se adicionan dos gotas de solución azul de bromofenol (0.05% en NMP), la observación de una coloración azul indica presencia de amina libre mientras que una coloración amarilla indica ausencia.

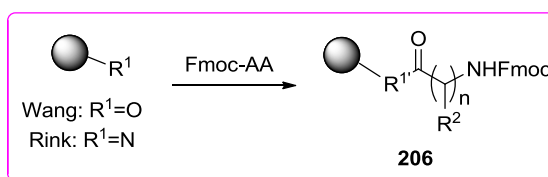
**Procedimiento general para la reacción con propargilamina;**  
**obtención del compuesto 205:**



Se añadió una disolución de propargilamina (640  $\mu\text{l}$ , 10 mmol) y DIEA (1,74 ml, 10 mmol) en 10 ml de DMF a la resina **204** (1 g) previamente hinchada en DMF en una jeringa adaptada con filtro de polipropileno. La suspensión de resina se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, al finalizar, se lavó 3 veces con DMF y 3 veces con DCM.

Cuantificación de la resina “loading”: Una muestra de aproximadamente 10 mg de resina se hizo reaccionar con Fmoc-OSu (160 mg) en 1 ml de DCM durante 30 min a temperatura ambiente. La resina se lavó 5 veces con DCM, se secó, se pesó exactamente (realizándose por triplicado) y el producto se escindió de la resina mediante el empleo de una solución de TFA: DCM (1: 1) durante 30 min. El cóctel de escisión se evaporó mediante una corriente de nitrógeno, y los compuestos escindidos se extrajeron en 1 ml de MeOH. Estas muestras de derivados de Fmoc se analizaron por LC / MS y se cuantificaron usando un estándar de Fmoc-Ala-OH; Concentración de 1 - 4 mM en MeOH.

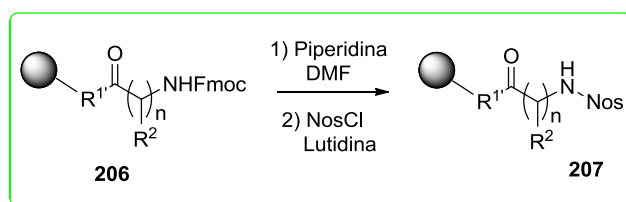
**Procedimiento general para la acilación con aminoácidos N-  
protegidos con Fmoc (206):**



Se cargó una jeringa adaptada con filtro de polipropileno con 1 g de resina comercial Wang o resina de Rink hinchada con DCM (para el caso de la resina de Rink se le eliminó el grupo protector Fmoc mediante exposición a piperidina al 50% en DMF durante 20 minutos, y luego se lavó 3 veces con DMF y 3 veces con DCM). Para la resina de Rink, se añadió una solución de aminoácido (2 mmol), HOBt (2 mmol, 306 mg) y DIC (2 mmol, 312 ml) en 10 ml de DMF: DCM (1:1); Para la resina Wang se añadieron los mismos reactivos en disolución pero añadiendo DMAP (0,5 mmol, 61 mg). La resina se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y se lavó 3 veces con DMF y 3 veces con DCM.

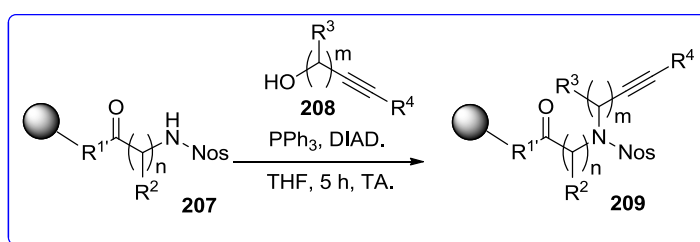
Cuantificación de la carga de resina “loading”: Se secó una muestra analítica de la resina **206**, seguidamente se pesó exactamente y el compuesto se escindió de la resina mediante el empleo de una solución de TFA: DCM (1:1) durante 30 min. El cóctel de escisión se evaporó mediante una corriente de nitrógeno, y los compuestos escindidos se extrajeron en 1 ml de MeOH. Los aminoácidos Fmoc liberados se analizaron mediante LC/MS y se cuantificaron usando un estándar de Fmoc - Ala - OH; Concentración de 1 - 4 mM en MeOH.

**Procedimiento general para la sulfonilación con el cloruro 4-nitrobenzenosulfonilo (207):**



Se cargó una jeringa adaptada con filtro de polipropileno con la resina **206** (1 g) y se hinchó con DMF, seguidamente el grupo Fmoc se escindió con piperidina al 50% en DMF durante 20 min, tal como se ha descrito anteriormente, después la resina se lavó 3 veces con DMF y 3 veces con DCM. A continuación, se añadió a la resina una solución de cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (667 mg, 3 mmol) y lutidina (380  $\mu$ l, 3 mmol) en 10 ml de DCM y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Al finalizar, la resina se lavó 5 veces con DCM. La finalización de la reacción se comprobó mediante el ensayo de azul de bromofenol; además, se escindió una cantidad analítica de resina **4** con TFA al 50% en DCM y se analizó el producto mediante LC / MS.

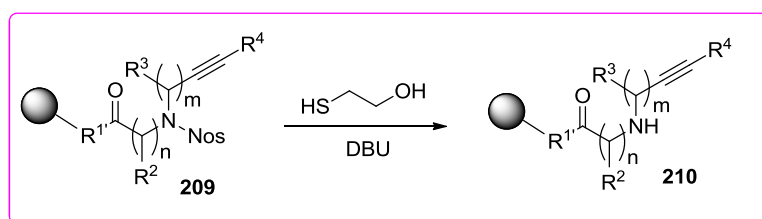
**Procedimiento general para la reacción de Mitsunobu, alquilación con alquinoles (209):**



Se cargó una jeringa adaptada con filtro de polipropileno con la resina **207** (1 g), a continuación se hinchó con THF anhidro y después se añadió al recipiente de reacción una solución del alquinoles **208** (3 mmol) y PPh<sub>3</sub> (3 mmol, 780 mg) en 6 ml de THF anhidro. Por otra parte, se cargó un recipiente de reacción plástico de 10 ml con una solución de DIAD (3 mmol, 600  $\mu$ l) en 6 ml de THF anhidro. Esta jeringa se conectó al recipiente de reacción de plástico que contenía la resina **207**. Las jeringas conectadas se dejaron en un

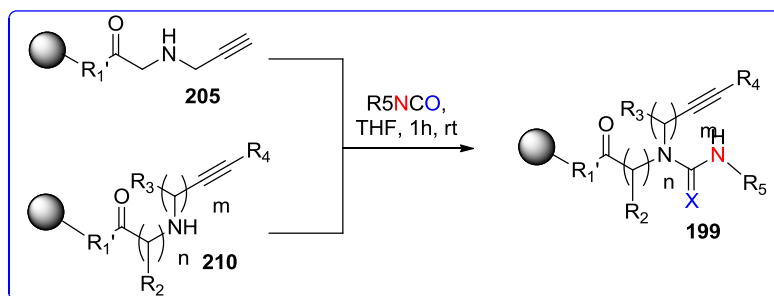
congelador durante 30 min y la solución de DIAD se aspiró a la jeringa con la resina. La suspensión de resina se agitó, calentando gradualmente hasta temperatura ambiente y continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, la resina se lavó 3 veces con THF, 2 veces con MeOH y 3 veces con DCM. La finalización de la reacción se comprobó mediante escisión analítica de la resina 5 resultante con TFA al 50%, seguido por análisis de LC / MS.

#### Procedimiento general para la eliminación del grupo Nosilo (210):



Se hinchó la resina **209** (1 g) con DMF, a continuación se añadió una solución de 2-mercaptoetanol (6 mmol, 420  $\mu$ l) y DBU (2 mmol, 300  $\mu$ l) en 10 ml de DMF. La resina se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Al finalizar, la resina se lavó 3 veces con DMF y 3 veces con DCM.

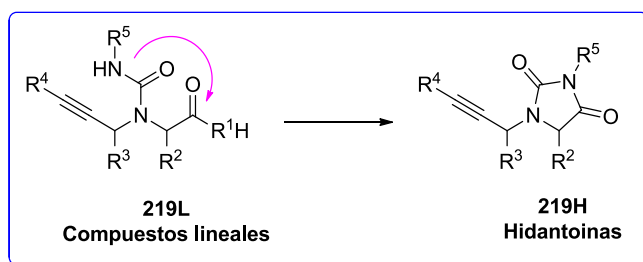
#### Procedimiento general para la formación de la Urea (199):



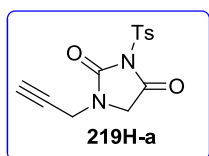
Las resinas **205** y **210** (1 g) se lavaron 3 veces con THF anhidro, a continuación, se añadieron disoluciones de isocianato (2 mmol) en THF anhidro (10 ml, 0,2 M). La suspensión de resina se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de ese tiempo, la resina se lavó 3 veces con THF y 3 veces con DCM. La finalización de la reacción se evaluó mediante la prueba de azul de bromofenol, y los compuestos se verificaron mediante escisión con TFA al 50%, seguido por análisis de LC / MS. Los compuestos liberados se

purificaron por HPLC semipreparativo y los compuestos finales se caracterizaron por espectroscopia de RMN.

Para evaluar que el coctel de escisión no se encuentre involucrado en el paso de ciclación, las propargilureas unidas a resina **199** fueron liberadas mediante tratamiento con TFA, proporcionando los correspondientes compuestos lineales **219L** o las correspondientes Hidantoínas cíclicas **219H**. Es necesario aclarar que en todos los casos la funcionalidad alquino permaneció inalterada.<sup>247</sup>



#### 1-(Prop-2-in-1-il)-3-tosilimidazolidina-2,4-diona **219H-a**

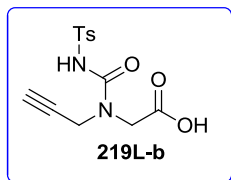


Rendimiento: 35 mg (94%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.42 (s, 3 H), 3.38 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 4.06 (s, 2 H), 4.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 2 H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H) ppm.

RMN <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 21.2, 32.1, 49.3, 76.1, 77.2, 128.0 (2CH), 130.0 (2CH), 134.6, 146.0, 150.3, 165.3 ppm. HRMS (ESI): calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup>293.0596, encontrado 293.0592.

#### *N*-(Prop-2-in-1-il)-*N*-(tosilcarbamoil)glicina **219L-b**

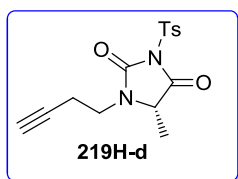


Rendimiento: 16 mg (41%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.37 (s, 3 H), 3.62 (t, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 3.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 2 H), 7.27 (s, 2 H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 20.9, 35.7, 46.6, 75.8, 78.9, 125.6 (2CH), 129.3 (2CH), 141.4, 141.9, 158.1, 168.5 ppm. HRMS (ESI): calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M + H]<sup>+</sup>311.0702, encontrado 311.0697.

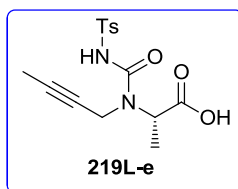
**(S)-1-(But-3-in-1-il)-5-metil-3-tosilimidazolidina-2,4-diona 219H-d**



Rendimiento: 14 mg (49%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.31 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.38 - 2.44 (m, 2 H), 2.81 - 2.84 (m, 1 H), 3.19 - 3.27 (m, 1 H), 3.46 - 3.55 (m, 1 H), 4.24 - 4.30 (m, 1 H), 7.49 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 7.88 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.9, 17.0, 21.2, 39.4, 55.3, 72.8, 81.2, 127.9 (2CH), 130.0 (2CH), 134.7, 146.0, 149.8, 169.2 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  321.0904, encontrado 321.0901.

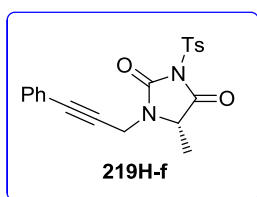
**N-(But-2-in-1-il)-N-(tosilcarbamoil)-L-alanina 219L-e**



Rendimiento: 8 mg (19%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN.  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.34 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 1.77 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.94 - 4.02 (m, 1 H), 4.10 - 4.18 (m, 1 H), 4.26 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 1 H), 7.50 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H), 7.89 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.1, 14.8, 21.2, 30.8, 55.5, 73.0, 80.8, 128.0 (2CH), 130.0 (2CH), 134.6, 146.1, 149.6, 168.8 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  361.08286, encontrado 361.08151.

**(S)-5-Metil-1-(3-fenilprop-2-in-1-il)-3-tosilimidazolidina-2,4-diona 219H-f**

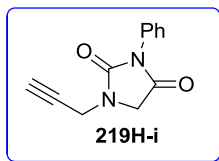


Rendimiento: 22 mg (62%). Sólido amorfo. RMN  $^1\text{H}$

(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.41 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 4.29 - 4.47 (m, 3 H), 7.34 - 7.40 (m, 3 H), 7.41 - 7.45 (m, 2 H), 7.50 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2 H), 7.91 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.9, 21.2, 31.4, 55.8, 83.5, 83.8, 121.6, 128.0 (2CH), 128.6 (2CH), 128.9, 130.0 (2CH), 131.5 (2CH), 134.6, 146.1, 149.7, 168.8 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  383.1060, encontrado 383.1023.



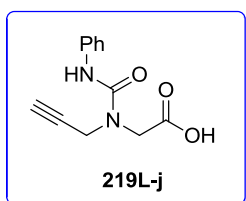
### 3-Fenil-1-(prop-2-in-1-il)imidazolidina-2,4-diona 219H-i



Rendimiento: 26 mg (94%). Sólido amorfo.

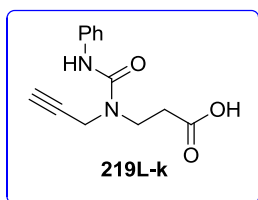
Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.41 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 4.25 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 2 H), 7.34 - 7.42 (m, 3 H), 7.46 - 7.51 (m, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  32.1, 49.1, 75.8, 78.0, 126.7 (2CH), 128.0, 128.8 (2CH), 132.1, 155.0, 168.9 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  215.0821, encontrado 215.0817.

### N-(Prop-2-in-1-il)-N-(fenilcarbamoil)glicina 219L-j



Sólido amorfo. Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.41 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 4.25 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 2 H), 7.34 - 7.43 (m, 3 H), 7.46 - 7.51 (m, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  32.1, 49.1, 75.7, 78.0, 126.7 (2CH), 128.0, 128.8 (2CH), 132.1, 168.9 ppm.

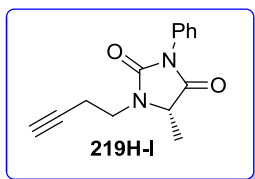
### Acido 3-(3-fenil-1-(prop-2-in-1-il)ureido)propanoico 219L-k



Rendimiento: 24 mg (96%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.41 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H), 3.11 (br. s., 1 H), 3.54 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H), 4.06 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 2 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 7.21 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H), 7.42 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H), 10.60 (br. s., 1 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  35.1, 35.6, 43.8, 73.5, 81.1, 118.9 (2CH), 121.3, 128.4 (2CH), 141.0, 155.6, 175.4 ppm. HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_3$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  269.0896, encontrado 269.0897.

### (S)-1-(But-3-in-1-il)-5-metil-3-phenilimidazolidina-2,4-diona 219H-l



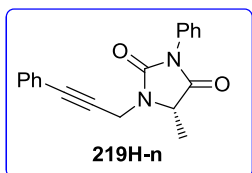
Rendimiento: 4 mg (33%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.44 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 2.43 - 2.59 (m, 2 H), 2.92 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1 H), 3.39 - 3.31 (m, 1 H, solapado con agua), 3.68 (td,  $J$  = 7.4, 14.4 Hz, 1 H), 4.36 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 3 H), 7.45 - 7.51 (m,

2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.0, 17.4, 39.3, 55.0, 72.8, 81.6, 126.6 (2CH), 127.8, 128.7 (2CH), 132.1, 154.6, 172.6 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  243.1128, encontrado 243.1100.

**(S)-5-Metil-3-fenil-1-(3-fenilprop-2-in-1-il)imidazolidina-2,4-diona**

**219H-n**

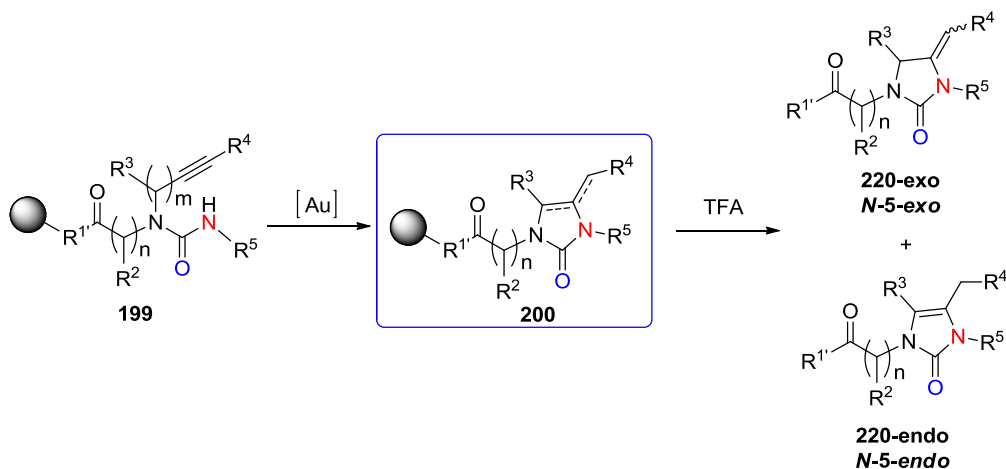


Rendimiento: 15 mg (83%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.54 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H), 4.40 - 4.48 (m, 2 H), 4.56 - 4.64 (m, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 6 H), 7.46 - 7.52 (m, 4 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$

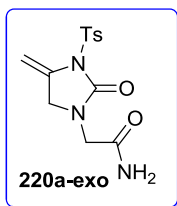
(101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.0, 31.3, 55.4, 83.6, 84.3, 126.7 (2CH), 128.0, 128.7, 128.8 (4CH), 128.9, 131.5 (2CH), 132.0, 154.5, 172.3 ppm. HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  305.12845, encontrado 305.12866.

**Procedimiento general para la ciclación catalizada con oro (220):**



La resina **199** (0,25 g) se lavó 3 veces con DCM anhidro y después se añadió una solución de AuCl (5 mol%, 5  $\mu\text{mol}$ , 1,2 mg) en 3 ml de DCM anhidro: acetonitrilo (5:1). La suspensión de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La resina se lavó 3 veces con DCM: acetonitrilo y 3 veces con DCM. Las resinas **200** se comprobaron mediante escisión con TFA al 50%, seguido por análisis de LC / MS. Los compuestos liberados se purificaron por HPLC semipreparativo y los compuestos finales **220** se caracterizaron por espectroscopia de RMN y HRMS.

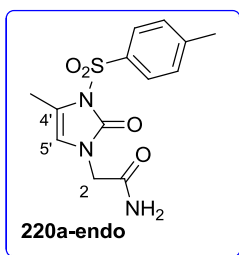
## 2-(4-Metilen-2-oxo-3-tosilimidazolidin-1-il)acetamida 220a-exo



Rendimiento: 30 mg (49%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.36 (s, 3 H), 3.92 (s, 2 H), 4.36 (t,  $J = 2.3$  Hz, 2 H), 4.59 (q,  $J = 2.9$  Hz, 1 H), 4.87 (q,  $J = 2.9$  Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.72 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  21.0, 46.0, 48.9, 88.4, 126.5 (2CH), 129.2 (2CH), 139.9, 142.3, 151.1, 155.8, 167.8 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  332.0676, encontrado 332.0671.

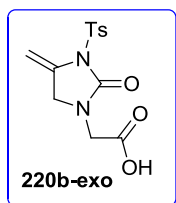
## 2-(4-Metil-2-oxo-3-tosil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)acetamida 220a-endo



Rendimiento: 24 mg (38%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.22 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3 H, C4'-CH $_3$ ), 2.40 (s, 3 H, aril-CH $_3$ ), 4.00 (s, 2 H, H $_2$ ), 6.41 (q,  $J = 1.7$  Hz, 1 H, H5'), 7.16 (br. s., 1 H, CONH $_2$ ), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, aril-CH: CH-C-CH $_3$ ), 7.51 (br. s., 1 H, CONH $_2$ ), 7.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, aril-CH: CH-C-SO $_2$ -) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.8 (C4'-CH $_3$ ), 21.2 (aryl-CH $_3$ ), 44.7 (C2), 113.2 (C5'), 116.6 (C4'), 127.5 (2 x aril: CH-C-SO $_2$ -), 129.9 (2 x aril: CH-C-CH $_3$ ), 135.1 (aryl: C-CH $_3$ ), 145.4 (aryl: C-SO $_2$ -), 150.3 (-NCON-), 168.4 (CONH $_2$ ) ppm. IR (Film)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  1174, 1373, 1633, 1645, 3433, 3441. HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  332.0676, encontrado 332.0682.

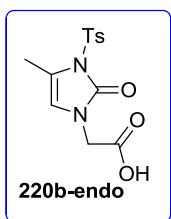
## Acido 2-(4-metilen-2-oxo-3-tosilimidazolidin-1-il) acetico 220b-exo



Rendimiento: 8 mg (25%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.36 (s, 3 H), 3.63 (s, 2 H), 4.39 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2 H), 4.55 (q,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 4.83 (q,  $J = 3.1$  Hz, 1 H), 7.32 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 7.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  21.0, 46.6, 48.5, 88.2, 126.5 (2CH), 129.2 (2CH), 140.1, 142.1, 151.2, 155.4, 172.0 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  333.0516, encontrado 333.0518.

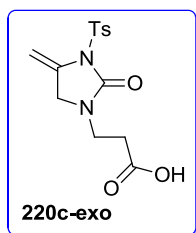
**Acido 2-(4-metil-2-oxo-3-tosil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il) acético 220b-endo**



Rendimiento: 24 mg (72%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.20 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.79 (s, 2 H), 6.35 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.44 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 7.86 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.8, 21.2, 45.8, 113.5, 116.0, 127.5 (2CH), 129.9 (2CH), 135.3, 145.3, 150.2, 169.6 ppm. IR (Film)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  1174, 1371, 1421, 1626, 1714, 1720, 2918, 3129. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  333.0516, encontrado 333.0506.

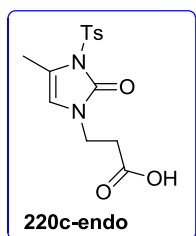
**Acido 3-(4-Metileno-2-oxo-3-tosilimidazolidin-1-il) propanóico 220c-exo**



Rendimiento: 20 mg (65%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.36 (s, 3 H), 2.55 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H), 3.46 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 4.36 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 2 H), 4.55 - 4.59 (m, 1 H), 4.84 (q,  $J$  = 2.9 Hz, 1 H), 7.34 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 7.73 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H), 12.47 (br. s., 1 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  21.0, 31.0, 40.1, 48.2, 88.2, 126.5 (2CH), 129.2 (2CH), 140.1, 142.2, 151.1, 154.9, 172.4 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  325.0853, encontrado 325.0855.

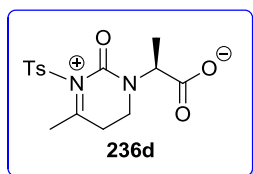
**Acido 3-(4-Metil-2-oxo-3-tosil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il) propanoico 220c-endo**



Rendimiento: 3 mg (10%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.20 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.49 (t,  $J$  = 1.3 Hz, 2 H solapado con DMSO), 3.56 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H), 6.47 (q,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 7.45 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2 H), 7.86 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H), 12.38 (br. s., 1 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.8, 21.1, 32.8, 40.4, 112.1, 117.0, 127.5 (2CH), 129.9 (2CH), 135.0, 145.4, 149.9, 172.1 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  347.0672, encontrado 347.0668.

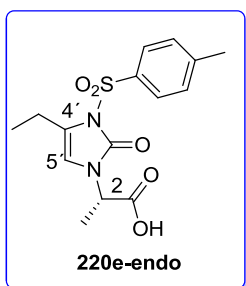
**(S)-2-(6-Metil-2-oxo-1-tosil-4,5-dihidropirimidin-1-ium-3(2H)-il)propanoato 236d**



Rendimiento: 20 mg (71%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.28 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.62 - 2.81 (m, 2 H), 3.23 (ddd,  $J$  = 6.5, 7.5, 14.4 Hz, 1 H), 3.53 (ddd,  $J$  = 6.3, 7.7, 14.4 Hz, 1 H), 4.15 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H), 7.49 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H), 7.88 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.7, 21.1, 29.8, 35.3, 40.5, 55.4, 127.8 (2CH), 130.0 (2CH), 134.8, 145.9, 149.6, 169.3, 206.7 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  339.1009, encontrado 339.1011.

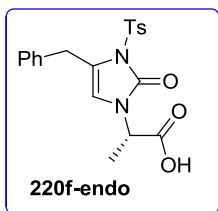
**Acido (S)-2-(4-Etil-2-oxo-3-tosil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)propanoico 220e-endo**



Rendimiento: 24 mg (53%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.13 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3 H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.26 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 3 H,  $\text{C2}-\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3 H, aril- $\text{CH}_3$ ), 2.66 (qd,  $J$  = 7.5, 0.9 Hz, 2 H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 4.18 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, H2), 6.42 (br. s., 1 H, H5'), 7.43 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H, aril-CH:  $\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_3$ ), 7.86 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H, aril-CH:  $\text{CH}-\text{C}-\text{SO}_2$ ) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.9 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 17.5 ( $\text{C2}-\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 21.2 (aryl- $\text{CH}_3$ ), 52.3 (C2), 109.9 (C5'), 122.2 (C4'), 127.5 (2 x aril:  $\text{CH}-\text{C}-\text{SO}_2$ ), 129.8 (2 x aril:  $\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_3$ ), 135.4 (aryl:  $\text{C}-\text{CH}_3$ ), 145.2 (aryl:  $\text{C}-\text{SO}_2$ ), 150.1 ( $-\text{NCON}-$ ), 172.5 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ) ppm. IR (Film)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  1171, 1348, 1420, 1690, 1717, 3252, 3450. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  339.1015, encontrado 339.1009.

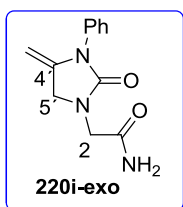
**Acido (S)-2-(4-bencil-2-oxo-3-tosil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)propanoico 220f-endo**



Rendimiento: 14 mg (33%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.31 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 4.00 (s, 2 H), 4.32 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 7.24 - 7.35 (m, 5 H), 7.43 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  16.9, 21.1, 32.0, 51.6, 112.6, 119.5, 126.4, 127.6 (2CH), 128.3 (2CH), 128.6 (2CH), 129.5 (2CH), 134.8, 138.1, 145.1, 150.1, 172.0 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  401.1166, encontrado 401.1146.

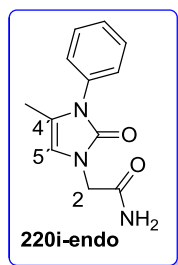
**2-(4-Metilen-2-oxo-3-Fenilimidazolidin-1-il)acetamida 220i-exo**



Rendimiento: 15 mg (63%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.93 (s, 2 H, H<sub>2</sub>), 4.27 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 2 H, H5'), 4.35 - 4.38 (m, 1 H, C4'=CH<sub>2</sub>), 4.63 - 4.65 (m, 1 H, =CH<sub>2</sub>), 6.89 - 6.95 (m, 3 H, CH(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>C-N-), 7.17 (br. s., 1 H, -CONH<sub>2</sub>), 7.18 - 7.23 (m, 2 H, CH(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>C-N-), 7.57 (br. s., 1 H, -CONH<sub>2</sub>) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  46.5 (C2), 48.8 (C5'), 85.1 (C4'=CH<sub>2</sub>), 121.8 (aril: CH(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>C-N-), 123.1 (2CH, aril: CH(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>C-N-), 128.5 (2CH, aril: CH(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>C-N-), 146.8 (aril: CH(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>C-N-), 150.0 (C2'), 152.0 (C4'), 169.7 (C1) ppm. IR (Film)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  1591, 1661, 1722, 2341, 2359. HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  254.0900, encontrado 254.0898.

**2-(4-Metil-2-oxo-3-fenil-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)acetamida 220i-endo**

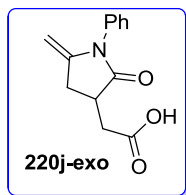


Rendimiento: 1 mg (3%). Sólido amorfo. Caracterización:

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.89 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3 H, -C4'-CH<sub>3</sub>), 4.14 (s, 2 H, H<sub>2</sub>), 6.36 - 6.38 (m, 1 H, H5'), 7.17 (br. s., 1 H, -CONH<sub>2</sub>), 7.31 - 7.34 (m, 2 H, aril: CH(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>C-N-), 7.35 - 7.40 (m, 1 H, aril: CH(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>C-N-), 7.46 - 7.51 (m, 3 H, 1H: -CONH<sub>2</sub> + 2H (aril: CH(CH)<sub>2</sub>(CH)<sub>2</sub>C-N-) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (101

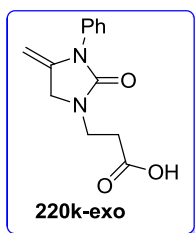
MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.8 (C4'-CH<sub>3</sub>), 45.0 (C2), 109.3 (C5'), 117.2 (C4'), 126.5 (aril:  $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH})_2(\text{CH})_2\text{C-N-}$ ), 127.2 (2CH, aril:  $\text{CH}(\text{CH})_2(\underline{\text{C}}\text{H})_2\text{C-N-}$ ), 129.0 (2CH, aril:  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H})_2(\text{CH})_2\text{C-N-}$ ), 135.2 (aril:  $\text{CH}(\text{CH})_2(\text{CH})_2\underline{\text{C}}\text{-N-}$ ), 152.2 (C2'), 169.4 (C1) ppm. LC/MS (ESI): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 232.11, encontrado 232.02.

### Acido 2-(4-Metilen-2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-il) acetico 220j-exo



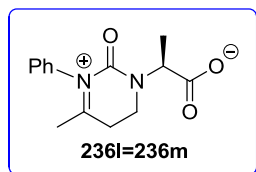
Sólido amorfo. Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.00 (s, 2 H), 4.28 (t,  $J=2.0$  Hz, 2 H), 4.37 - 4.38 (m, 1 H), 4.64 - 4.65 (m, 1 H), 6.89 - 6.94 (m, 3 H), 7.19 - 7.22 (m, 2 H) ppm.

### Acido 3-(4-Metilen-2-oxo-3-fenilimidazolidin-1-yl) propanoico 220k-exo



Rendimiento: 32 mg (96%). Sólido amorfo. Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.60 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 3.54 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 4.24 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2 H), 4.33 - 4.37 (m, 1 H), 4.61 (q,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 6.88 - 6.95 (m, 3 H), 7.20 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  31.8, 40.4, 48.2, 85.2, 121.8, 123.2 (2CH), 128.5 (2CH), 147.0, 149.3, 151.9, 173.1. HRMS (ESI): calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 247.1077, encontrado 247.1075.

### (S)-2-(6-Metil-2-oxo-1-fenil-4,5-dihidropirimidin-1-ium-3(2H)-il)propanoato 236l=236m



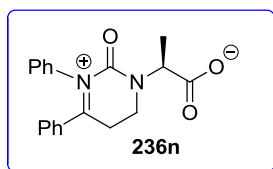
**236l:** Rendimiento: 10 mg (48%). Sólido amorfo.

**236m:** Rendimiento: 9 mg (30%). Sólido amorfo.

Caracterización: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.41 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.71 - 2.80 (m, 1 H), 2.82 - 2.92 (m, 1 H), 3.37 (ddd,  $J = 6.5, 7.6, 14.3$  Hz, 1 H solapado con agua), 3.70 (ddd,  $J = 6.3, 7.7, 14.4$  Hz, 1 H), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 3 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.9, 29.9, 35.3, 41.0, 55.1, 126.6

(2CH), 127.7, 128.7 (2CH), 132.1, 154.4, 172.7, 207.0 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $C_{14}H_{17}N_2O_3$   $[M + H]^+$  261.1234, encontrado 261.1203.

**(S)-2-(2-Oxo-1,6-difenil-4,5-dihidropirimidin-1-ium-3(2H)-il)propanoato 236n**



Rendimiento: 13 mg (68%). Sólido amorfo.

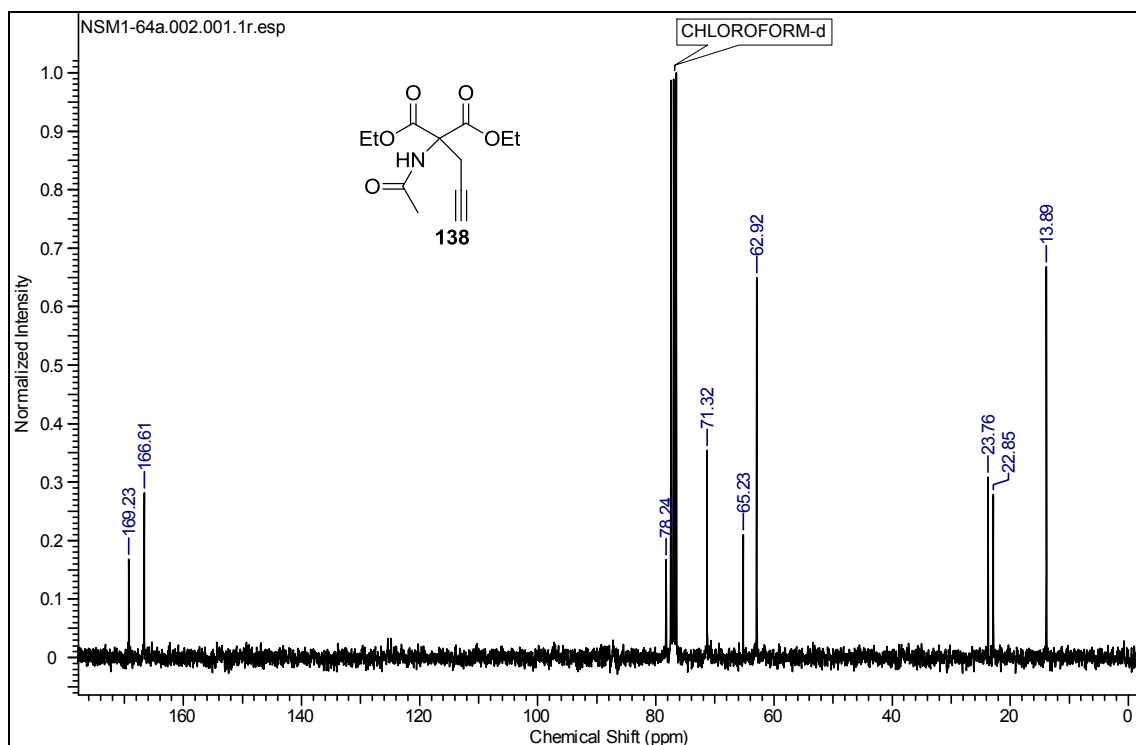
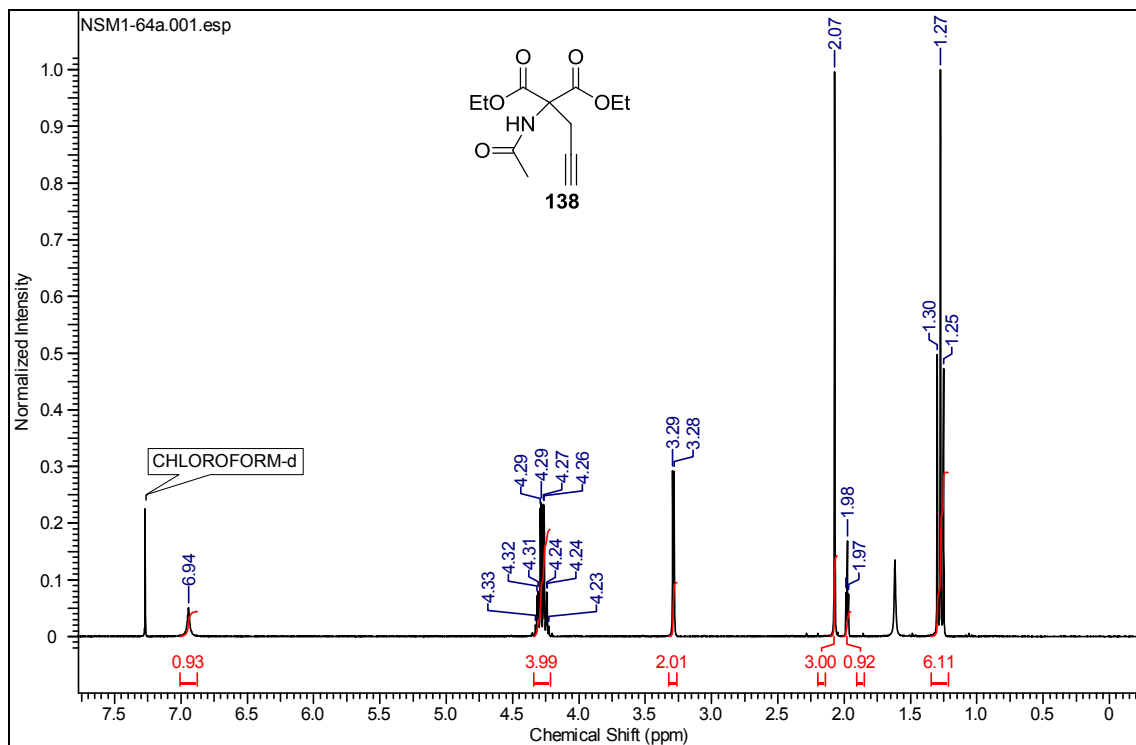
Caracterización: RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.46 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H), 3.29 - 3.39 (m, 6 H), 3.46 - 3.60 (m, 2 H), 3.86 - 3.95 (m, 1 H), 4.33 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 3 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.52 - 7.57 (m, 2 H), 7.63 - 7.68 (m, 1 H), 7.98 - 8.02 (m, 2 H) ppm. RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.9, 35.7, 36.7, 55.2, 126.6 (2CH), 127.8, 128.0 (2CH), 128.7 (2CH), 128.8 (2CH), 132.2, 133.4, 136.4, 154.5, 172.8, 198.5 ppm. HRMS (ESI): calculado para  $C_{19}H_{18}N_2NaO_3$   $[M + Na]^+$  345.12096, encontrado 345.12064.



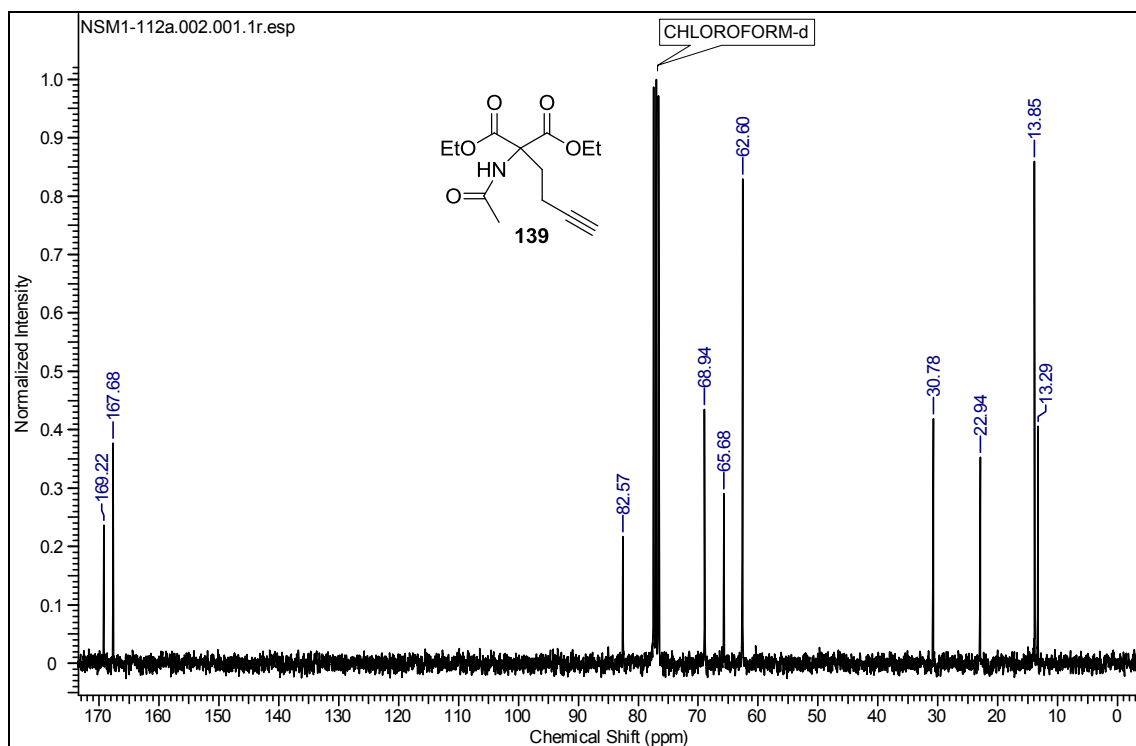
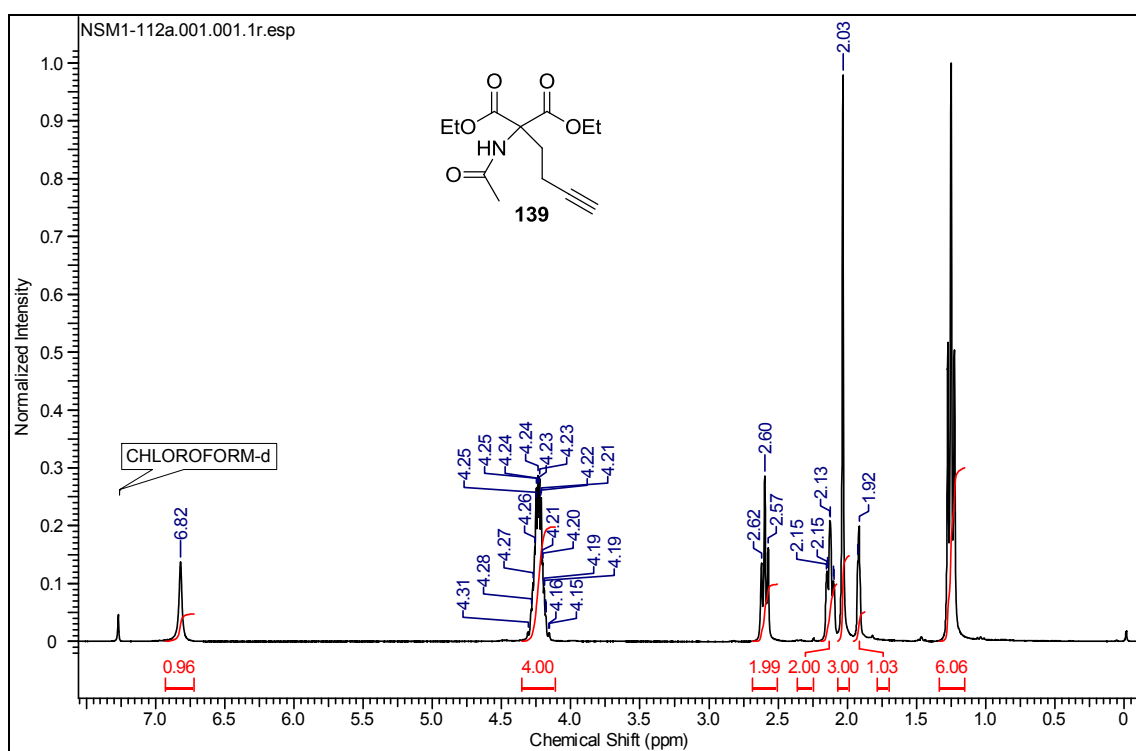
## 5.6. Espectros seleccionados:

### 5.6.1. Espectros RMN de los compuestos del capítulo N°2:

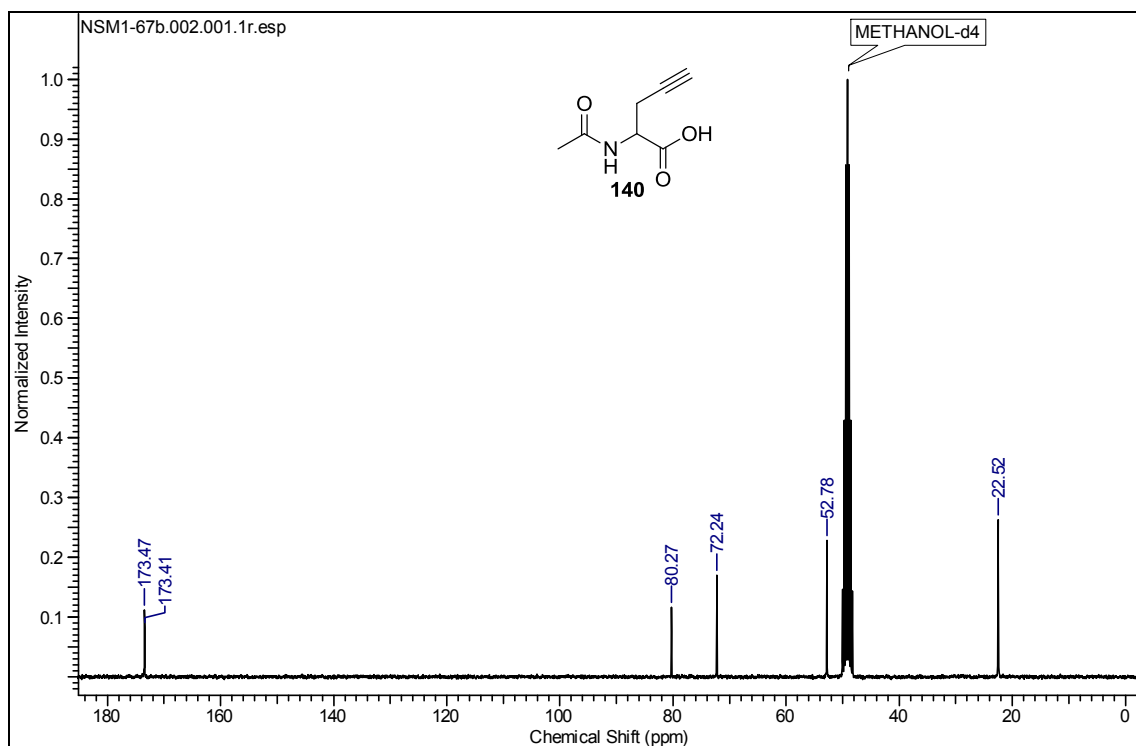
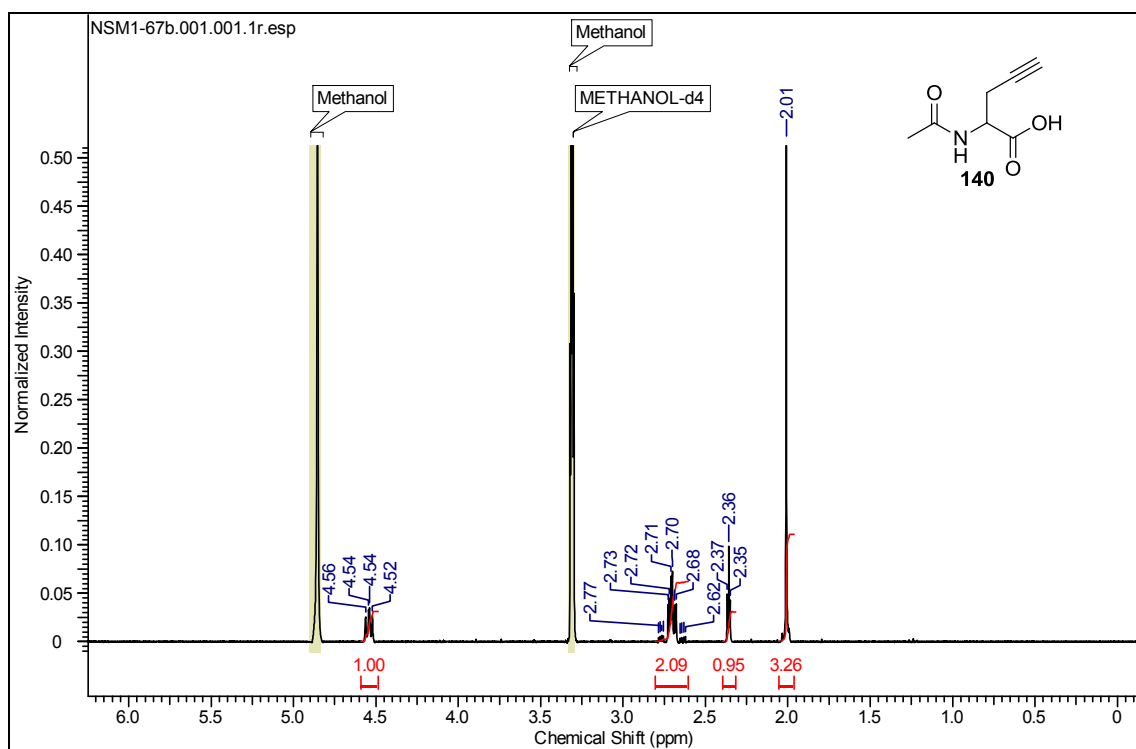
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 138



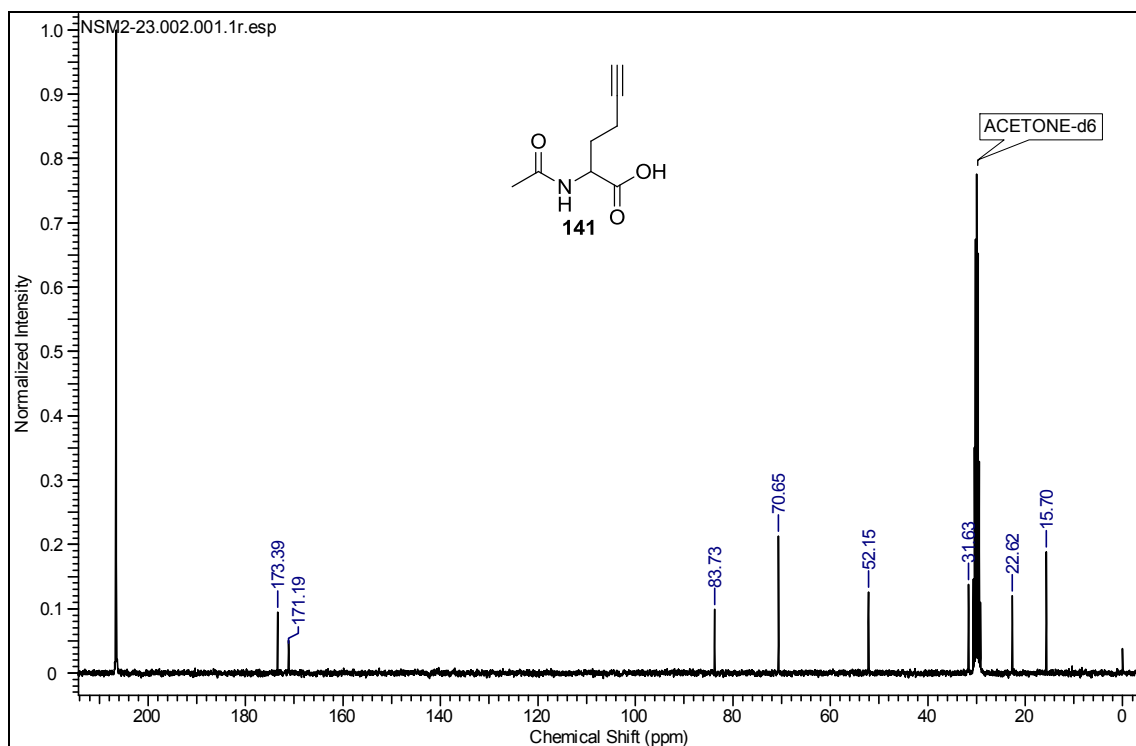
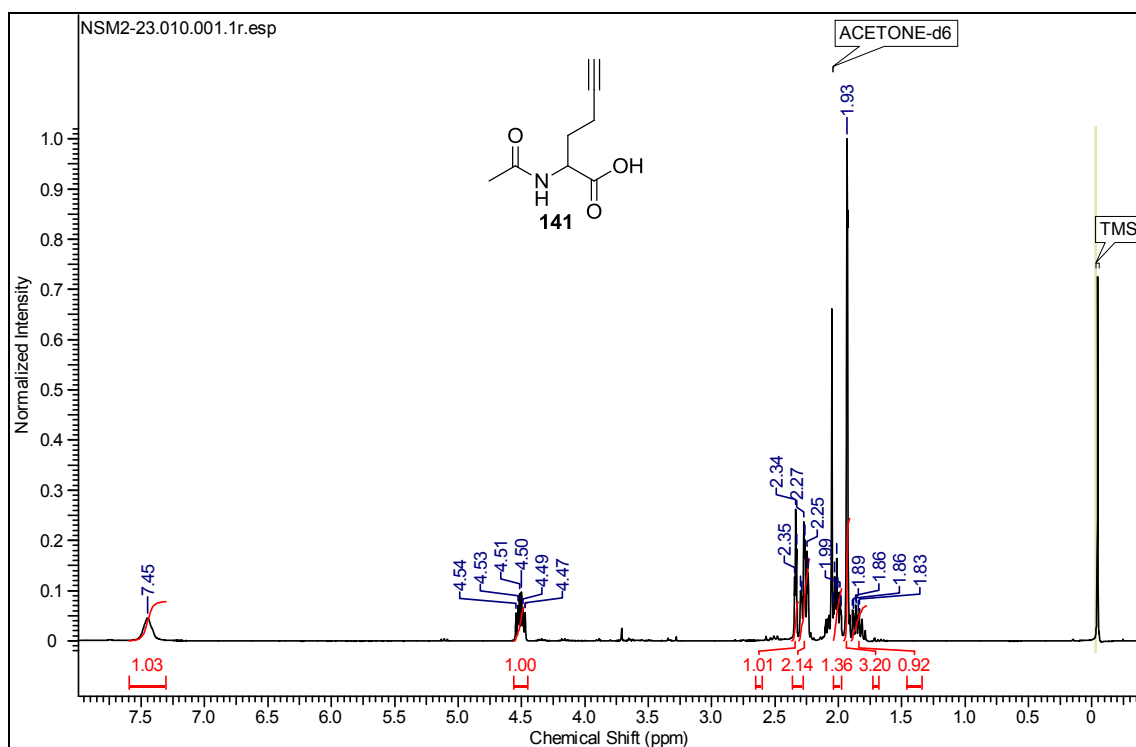
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **139**



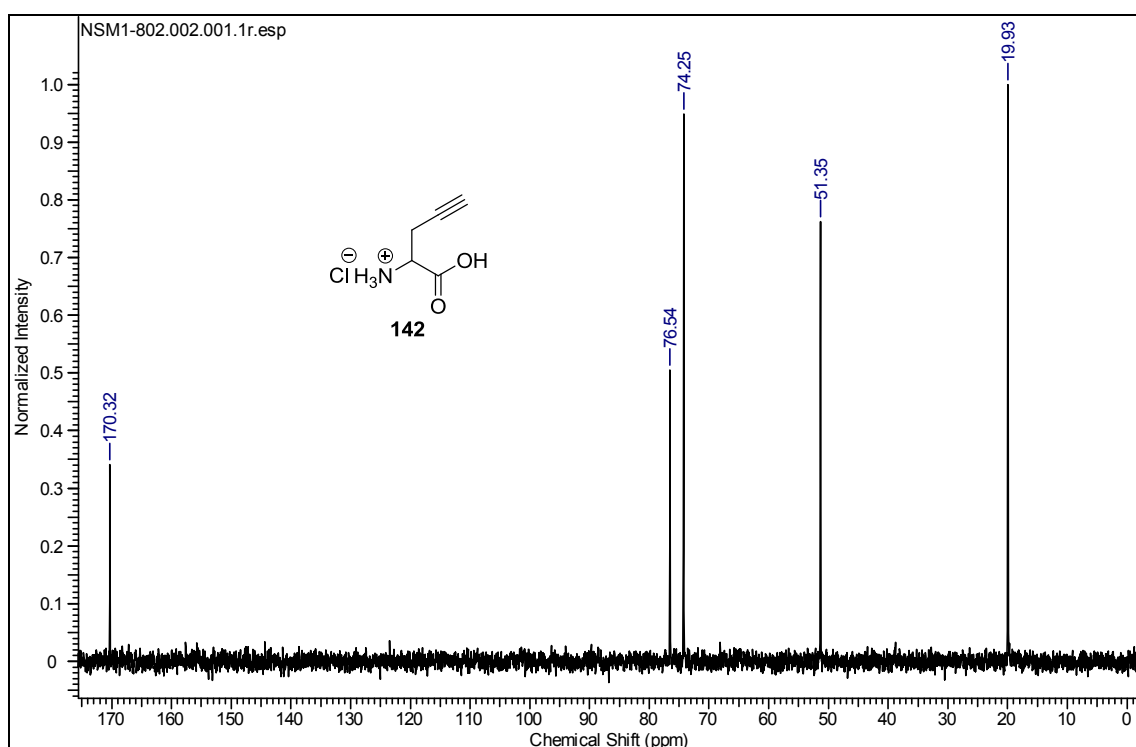
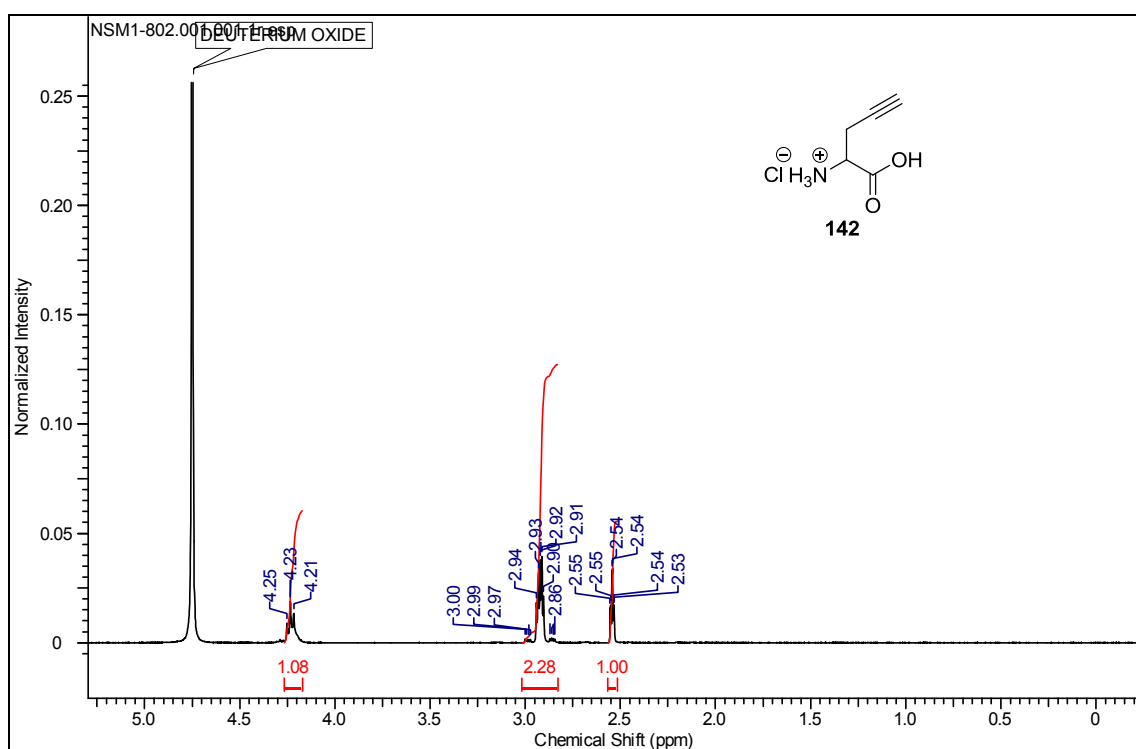
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto 140



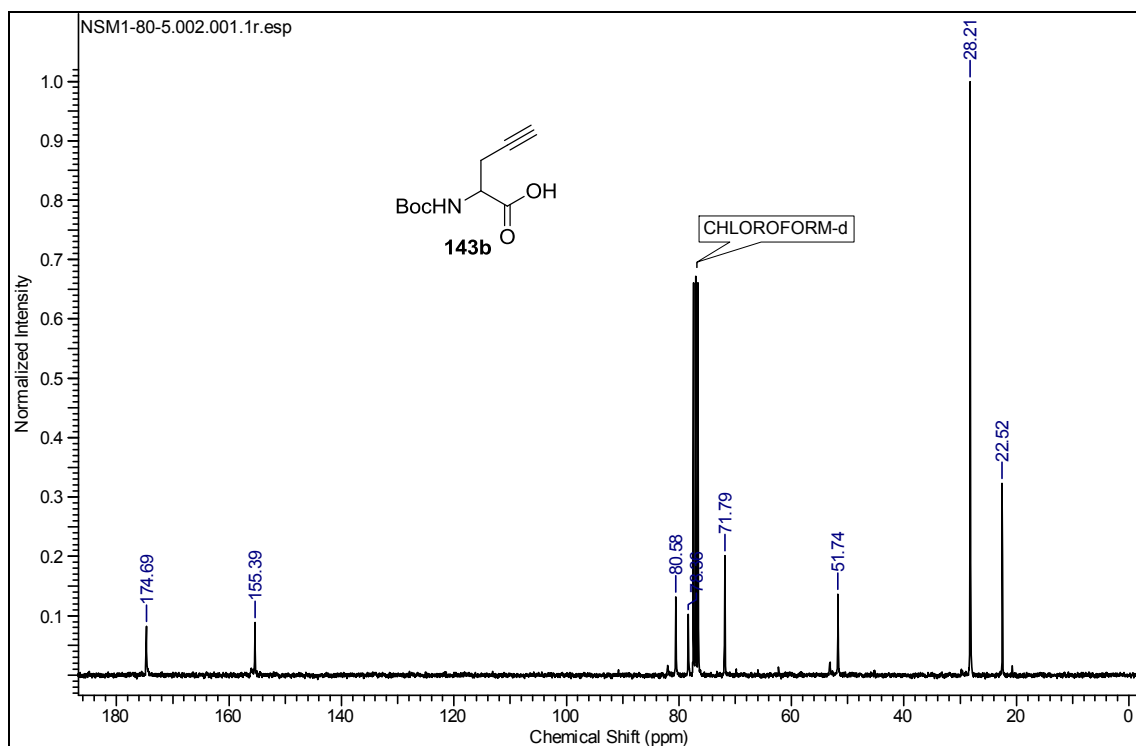
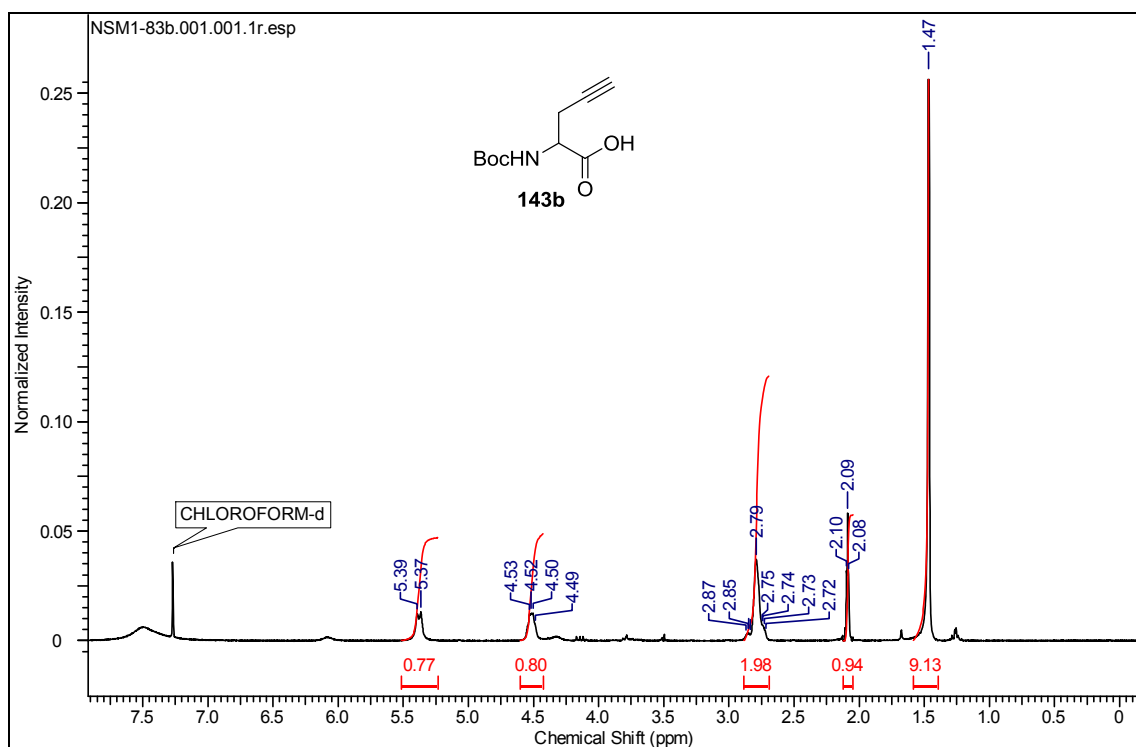
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) del compuesto 141



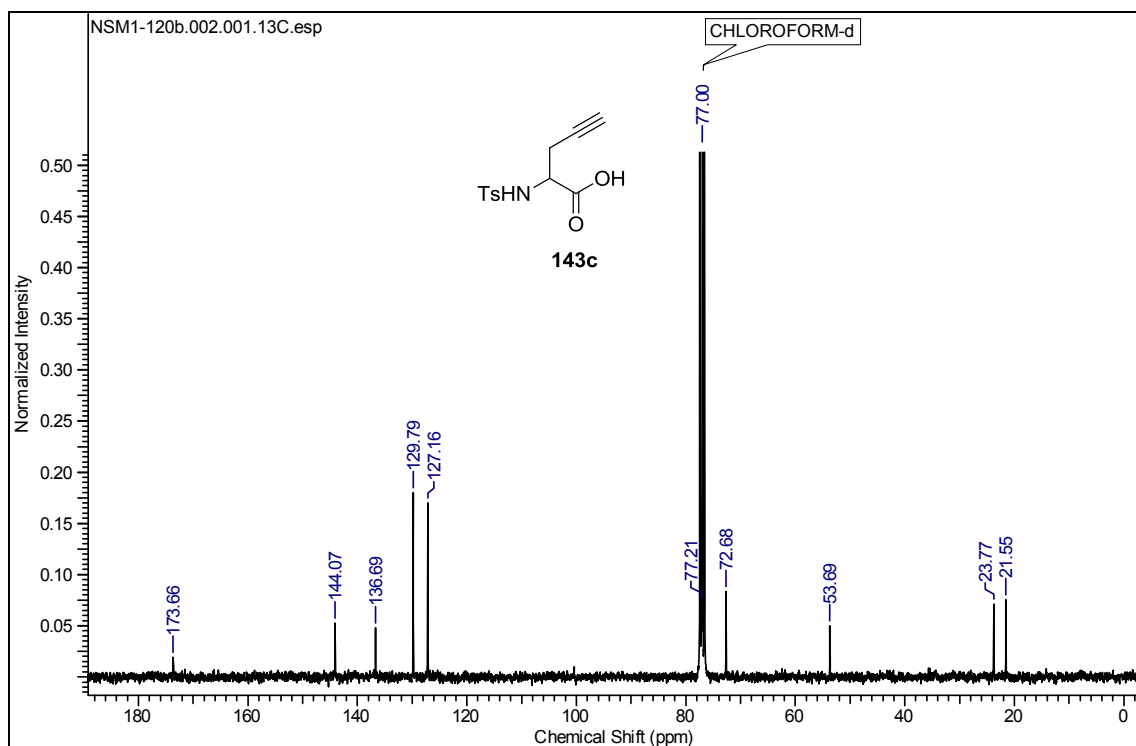
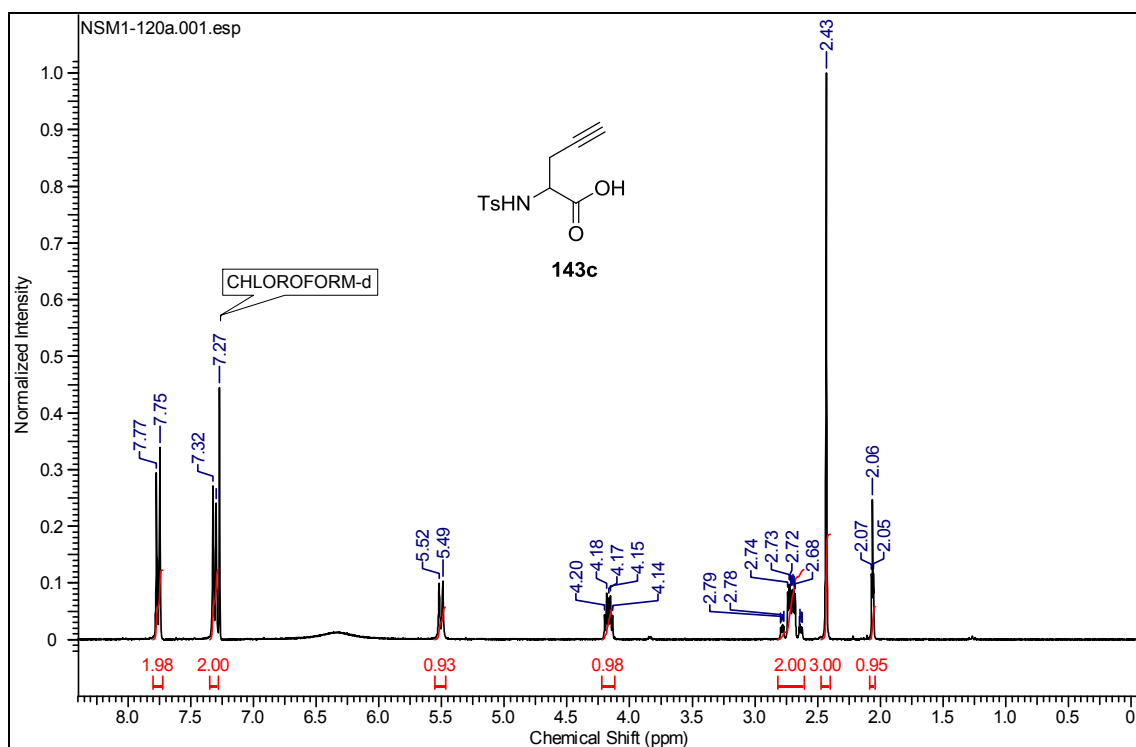
# RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ ( $\text{D}_2\text{O}$ ) del compuesto **142**



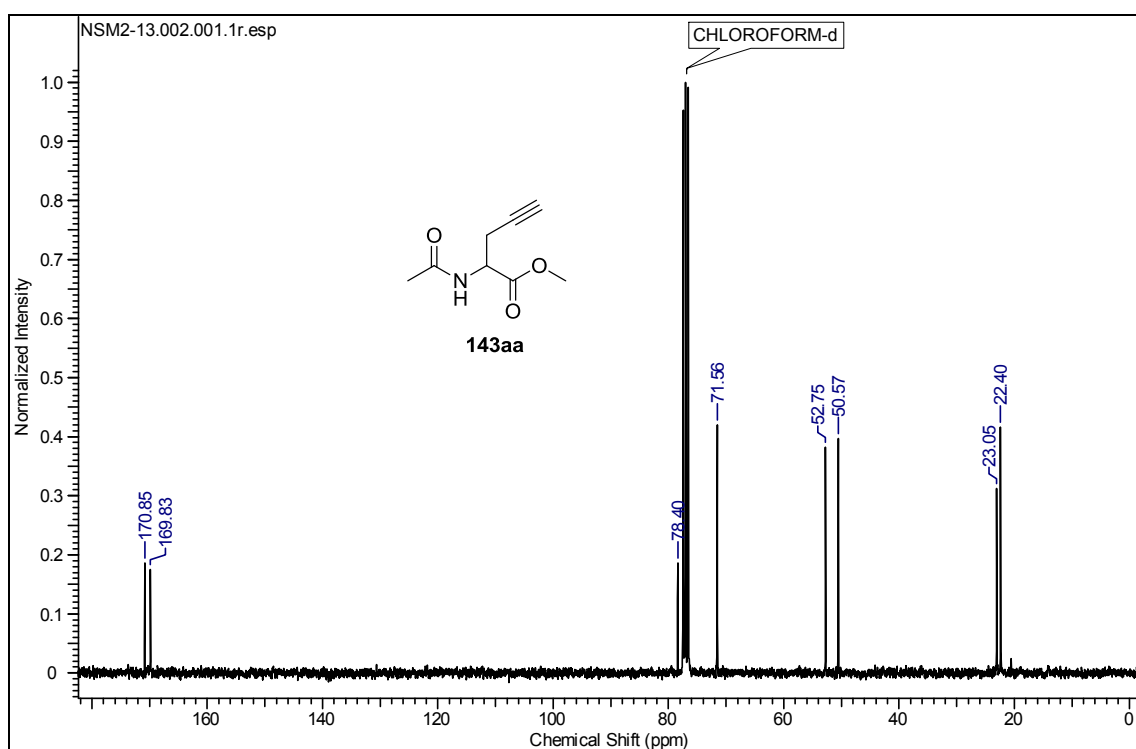
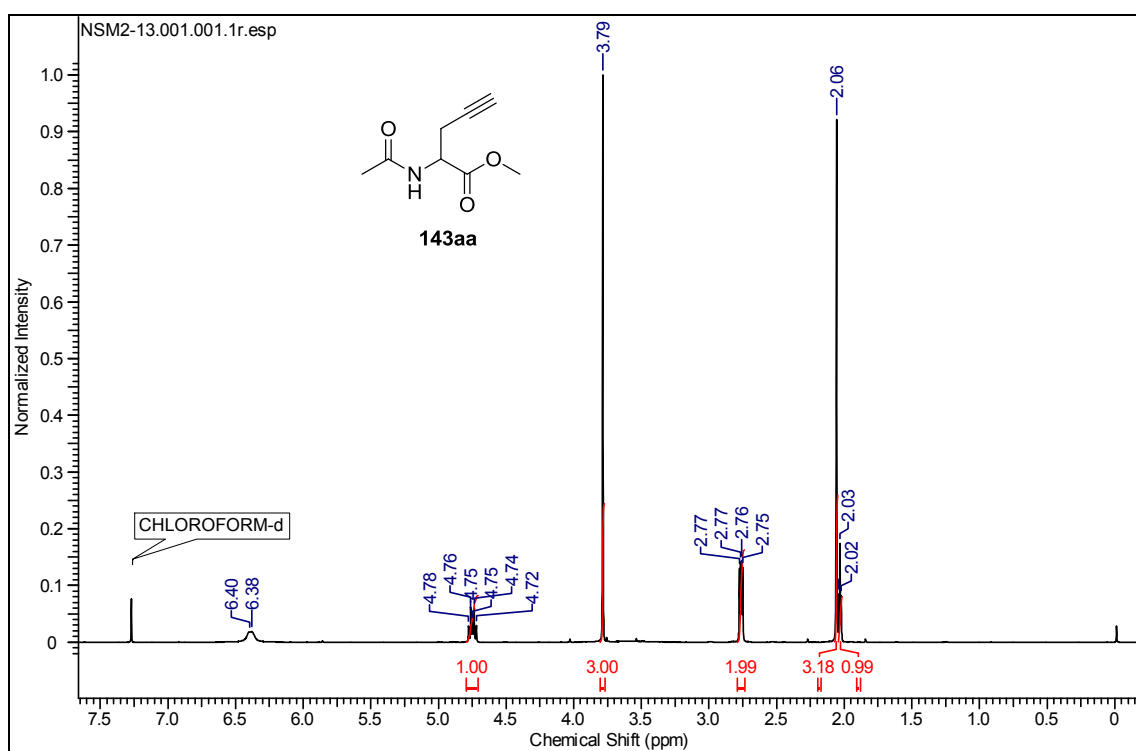
# RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **143b**



RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **143c**

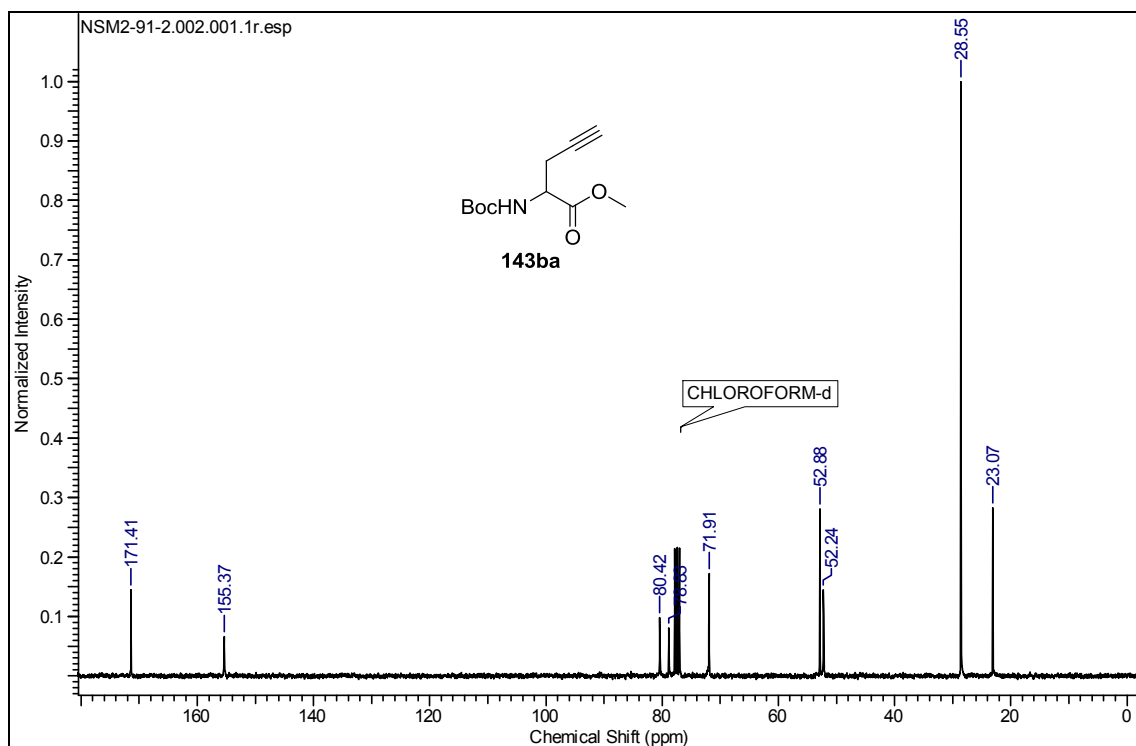
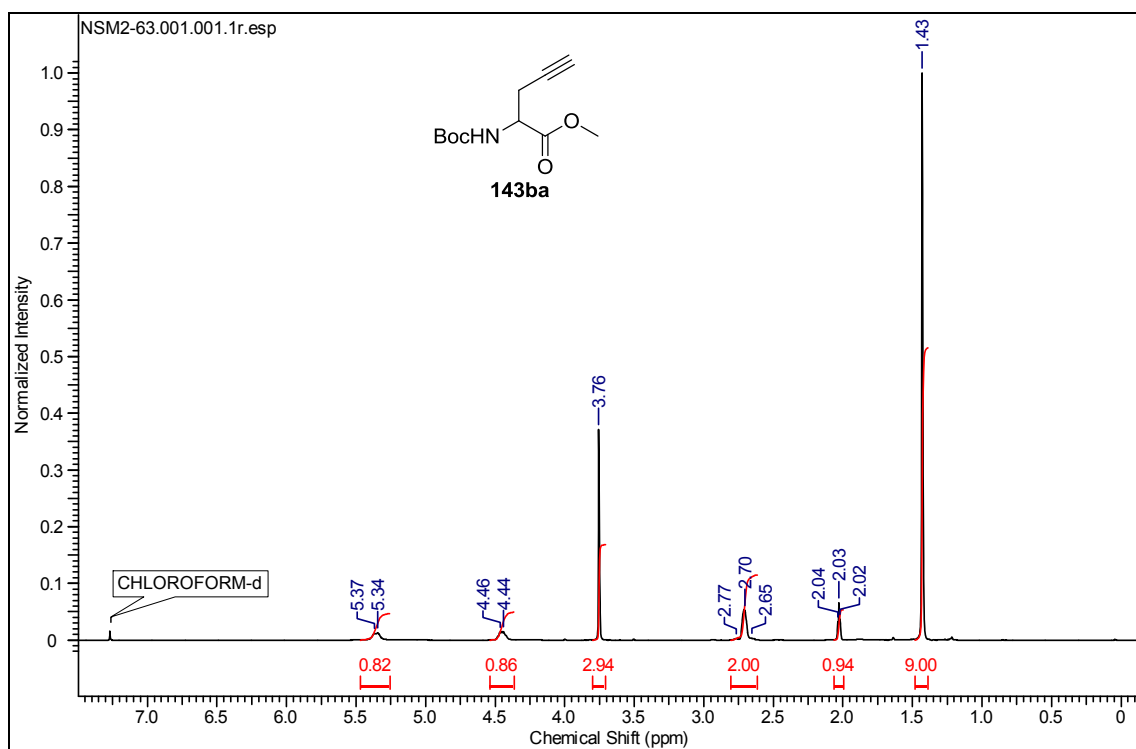


RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 143aa

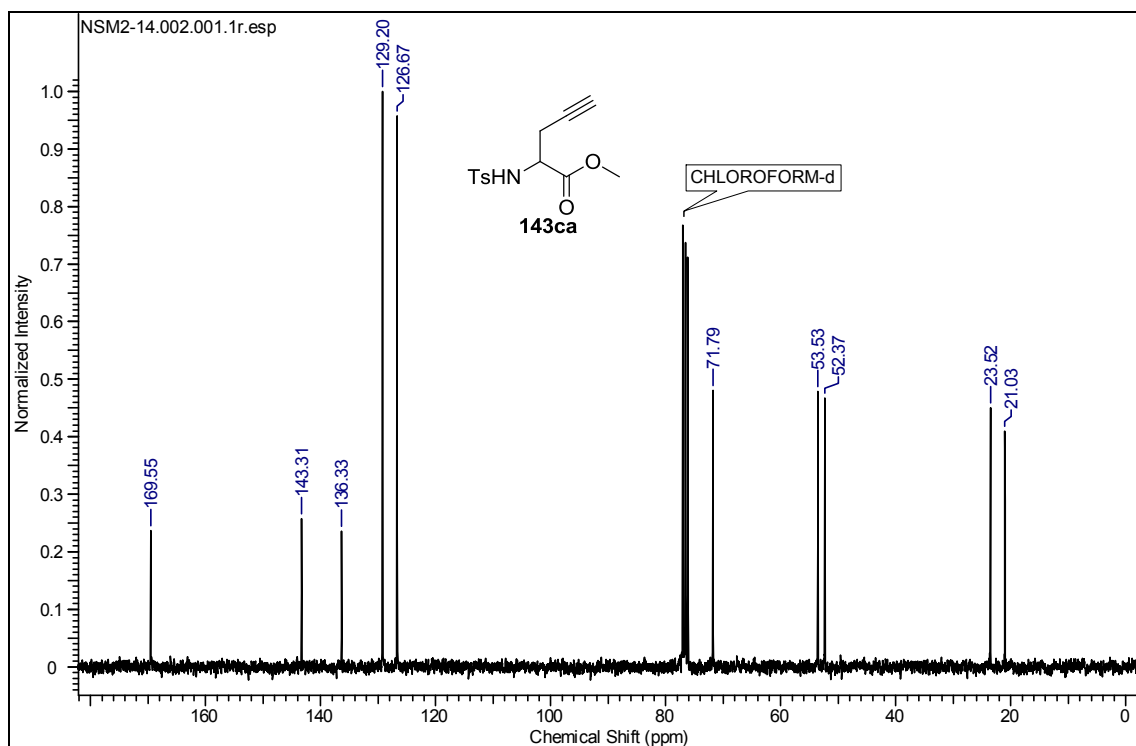
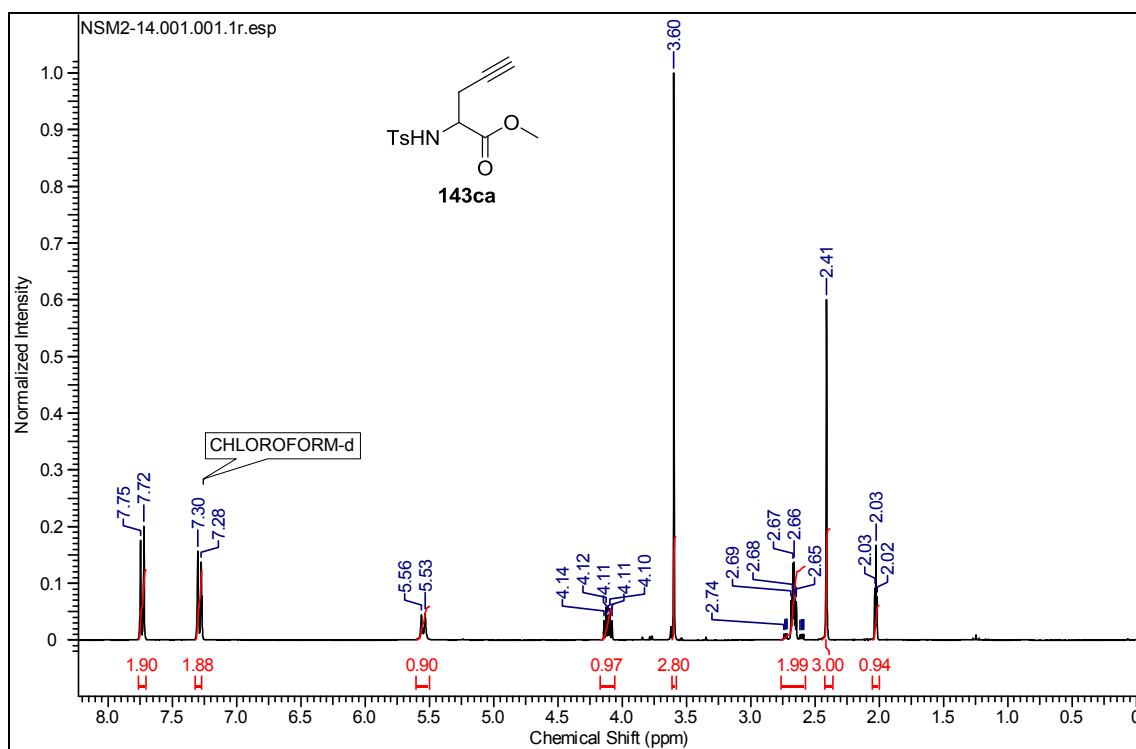




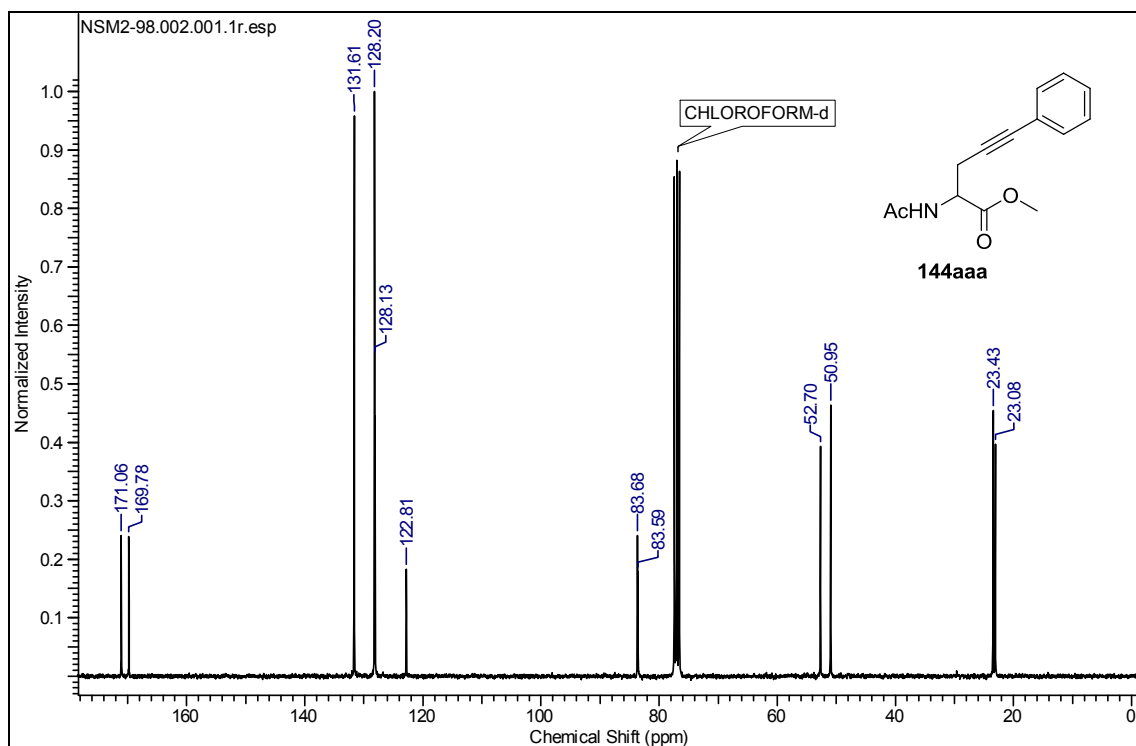
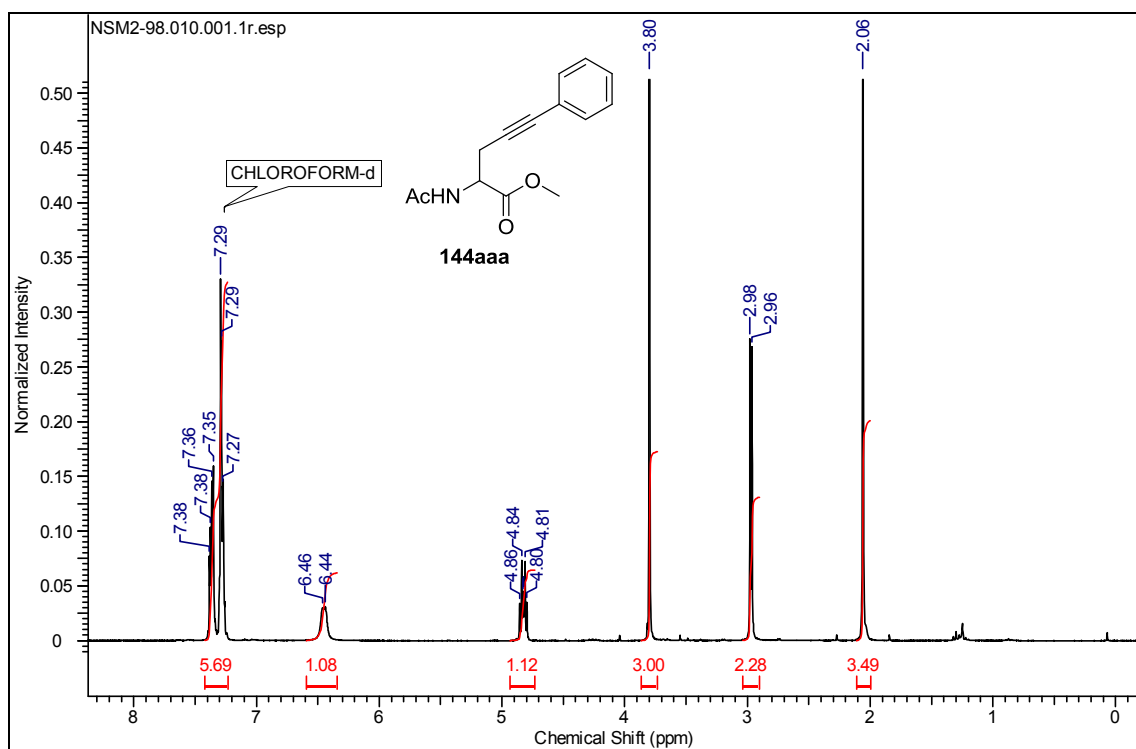
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 143ba



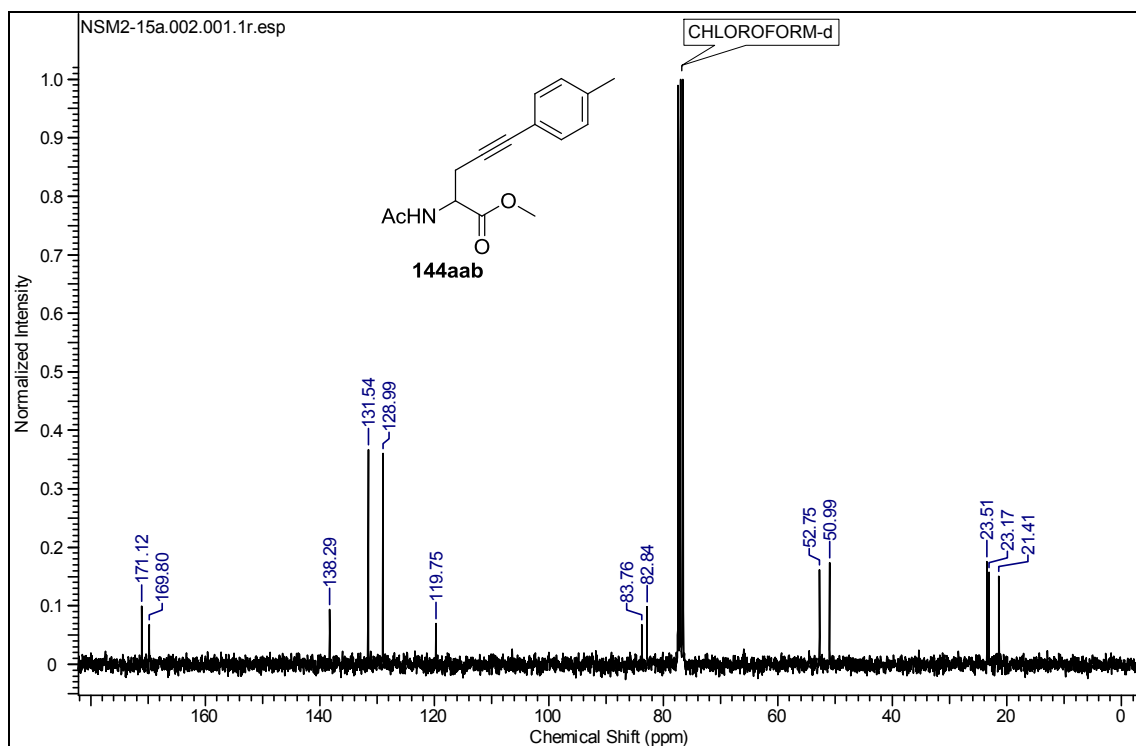
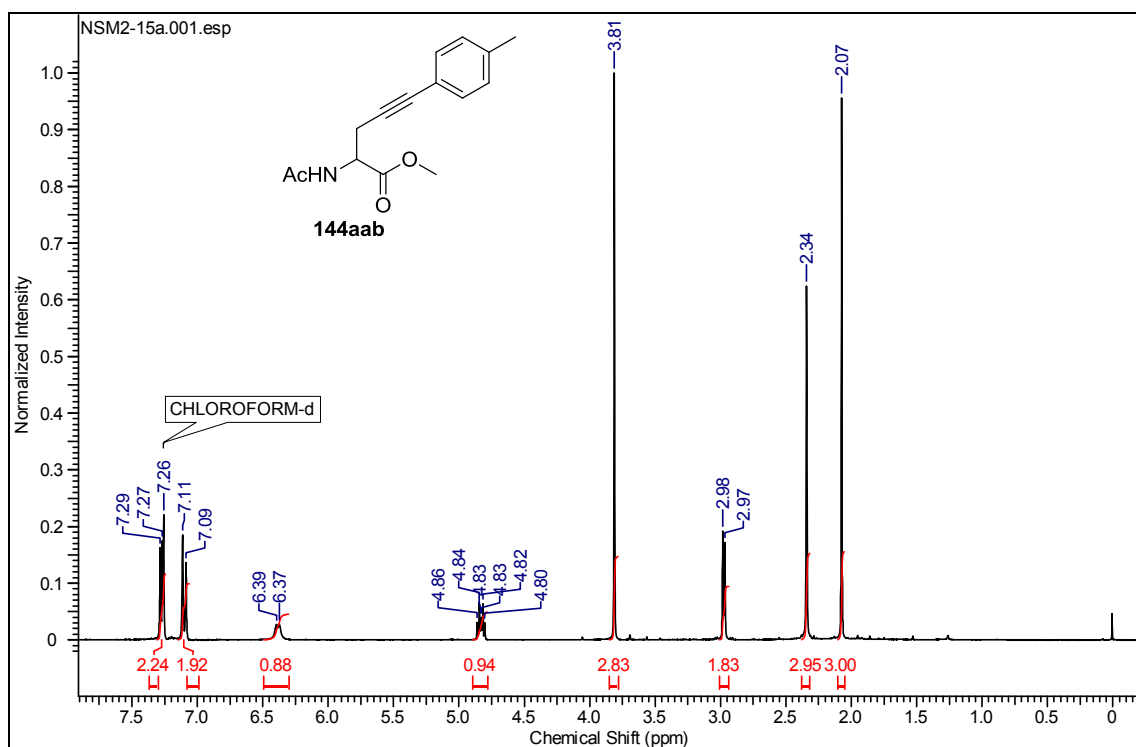
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 143ca



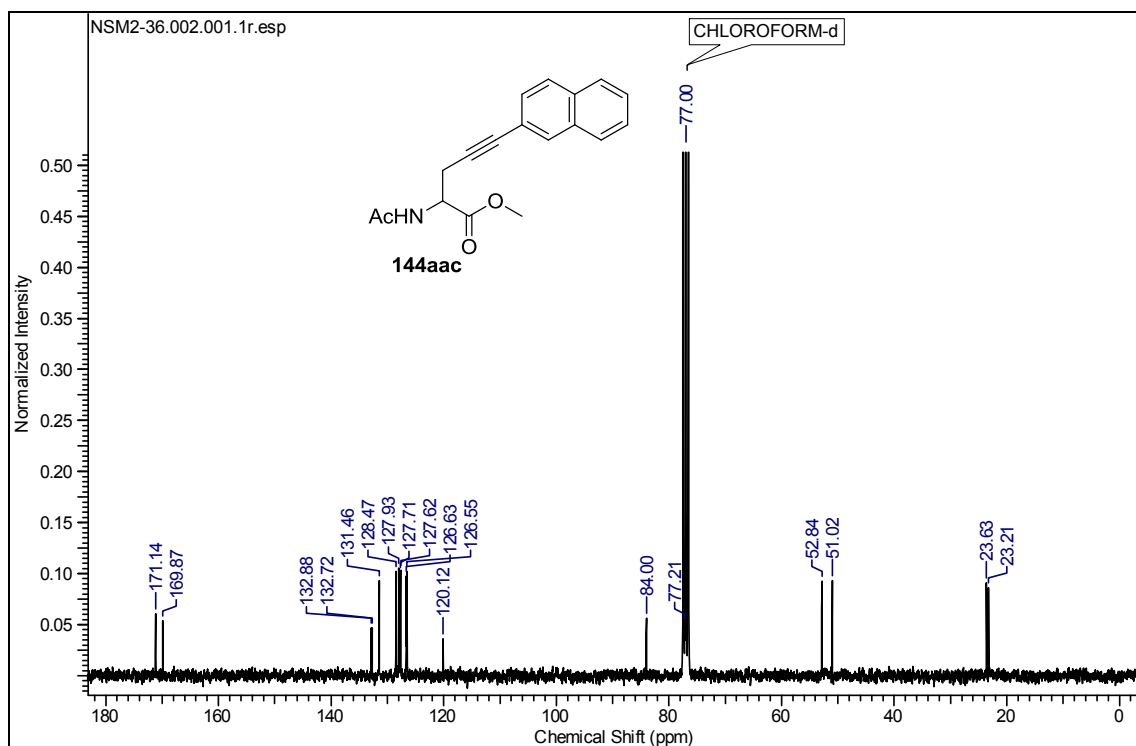
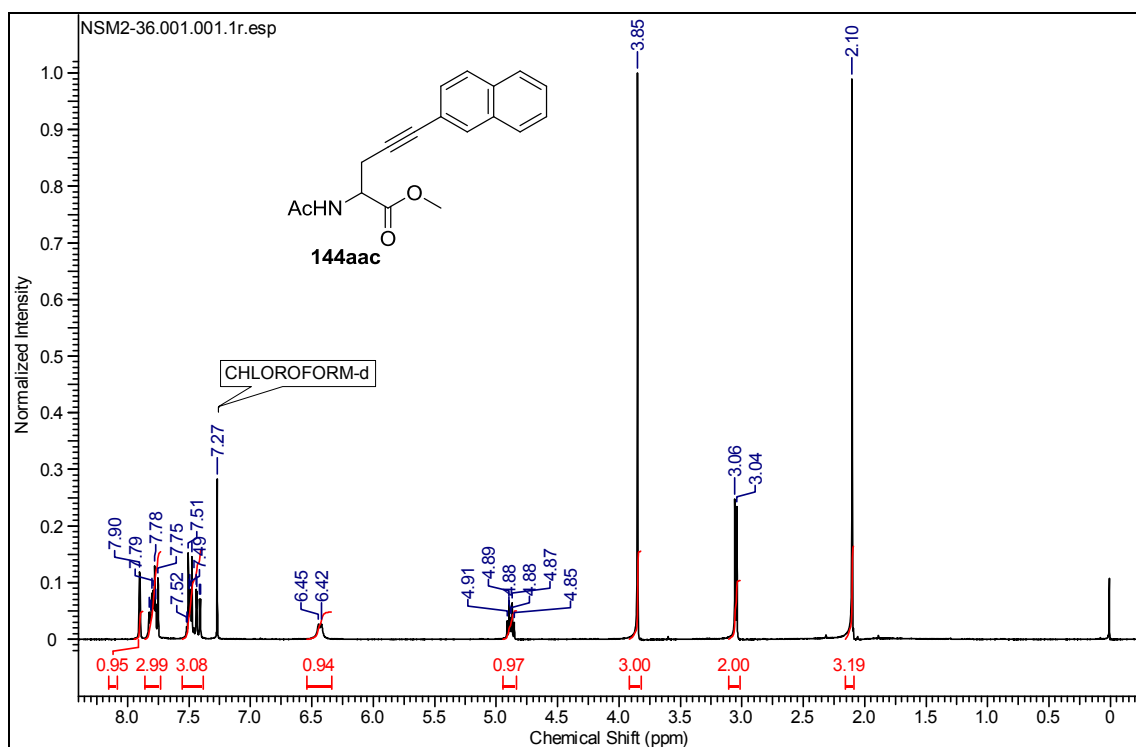
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 144aaa



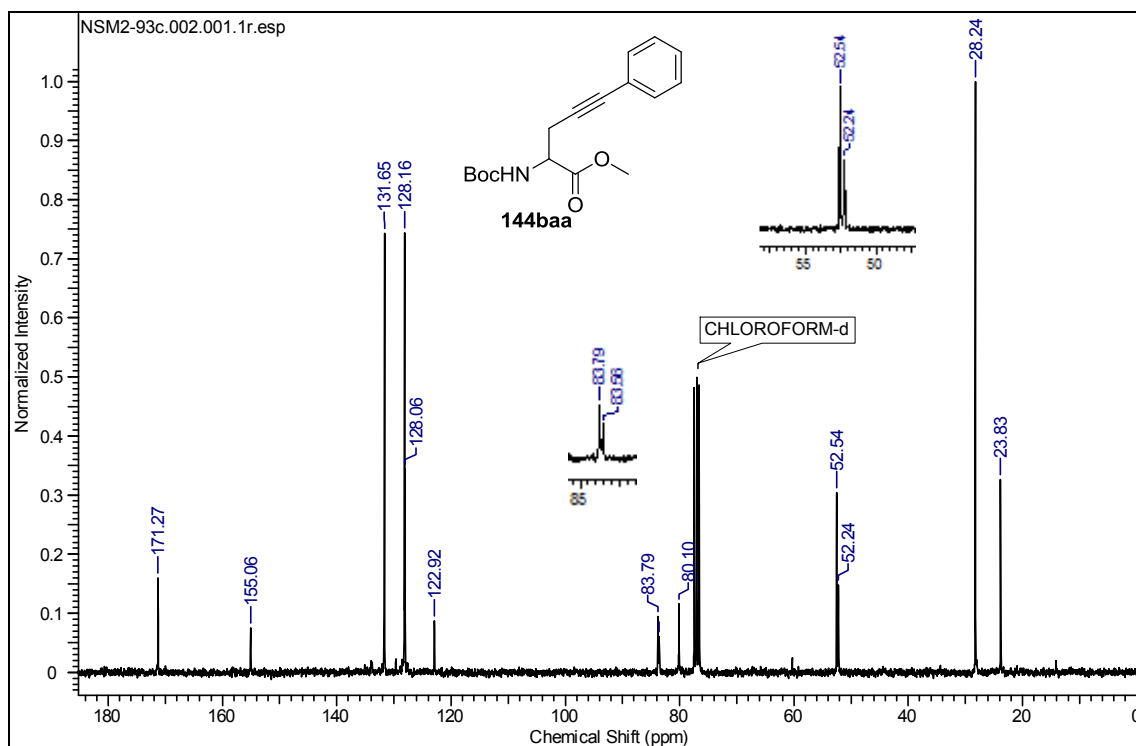
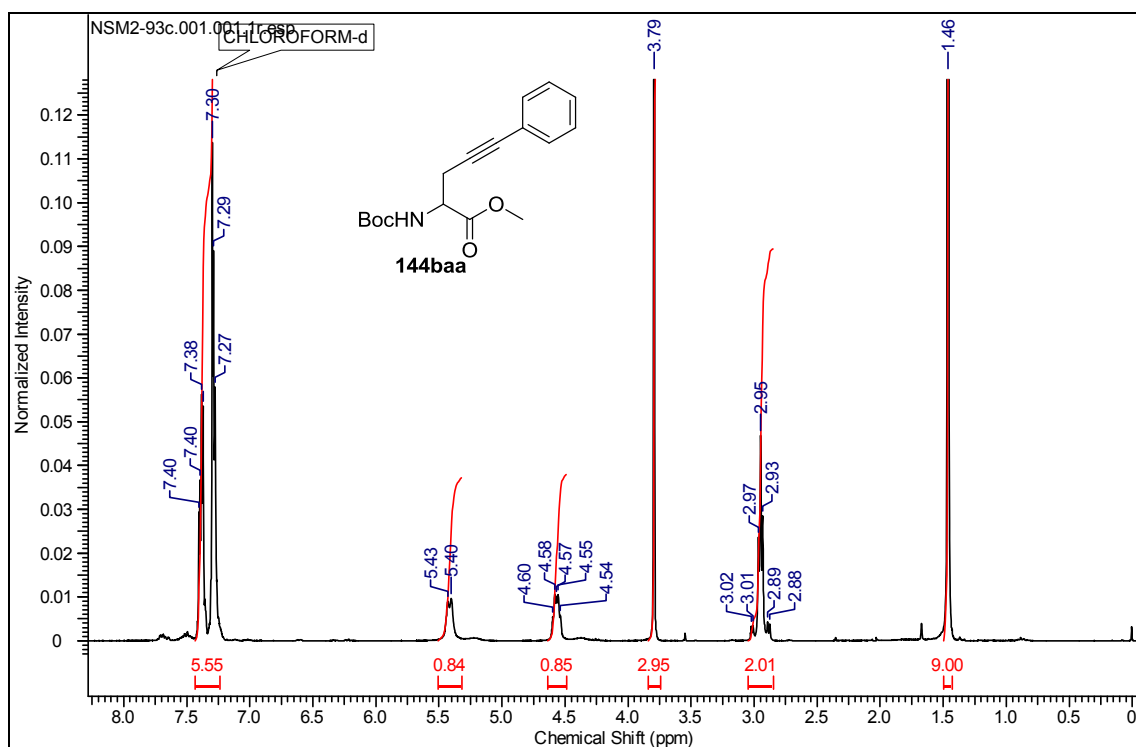
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 144aab



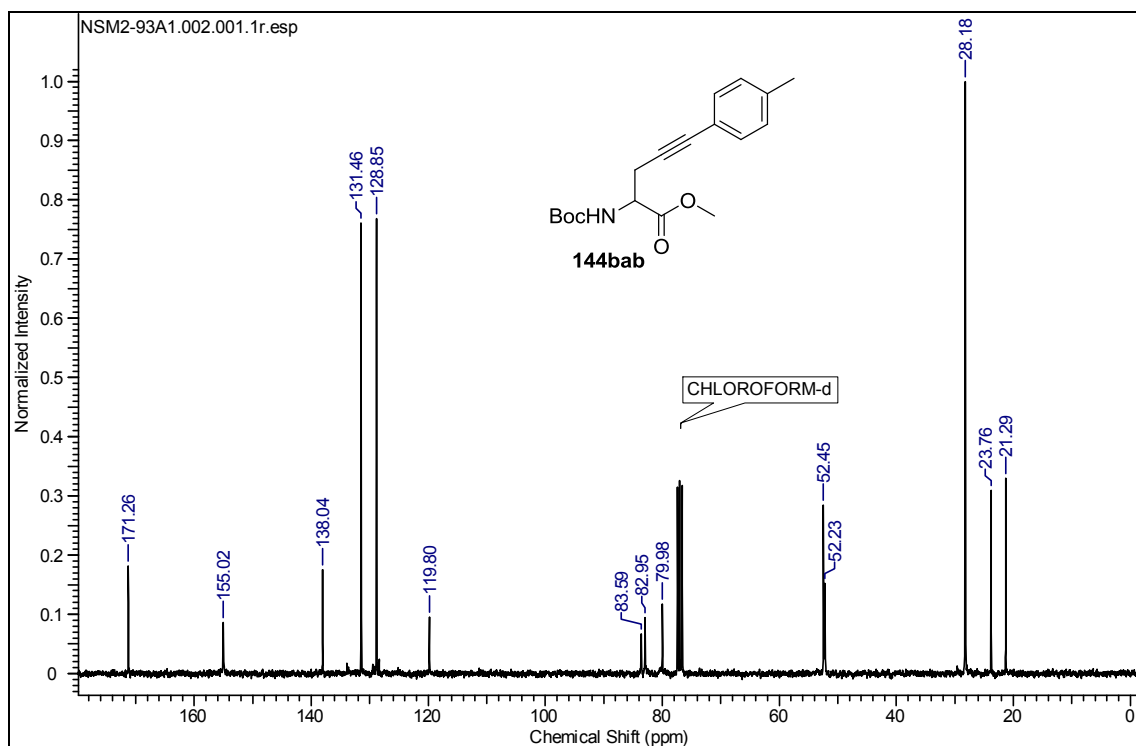
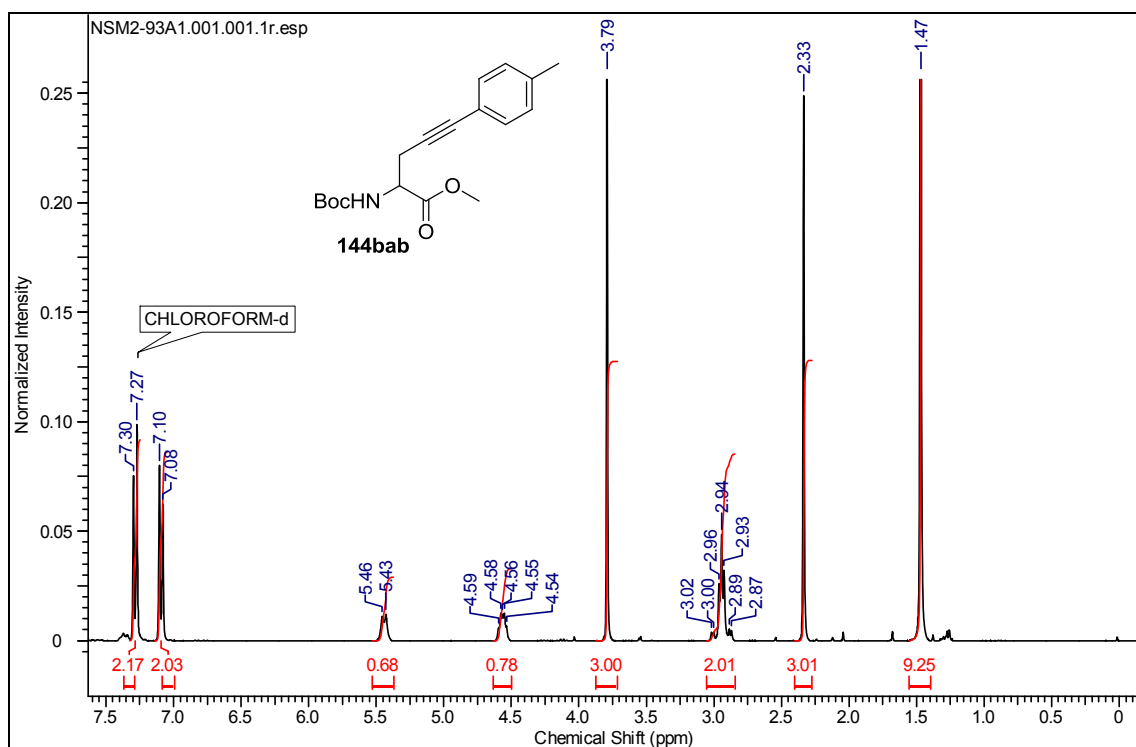
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 144aac



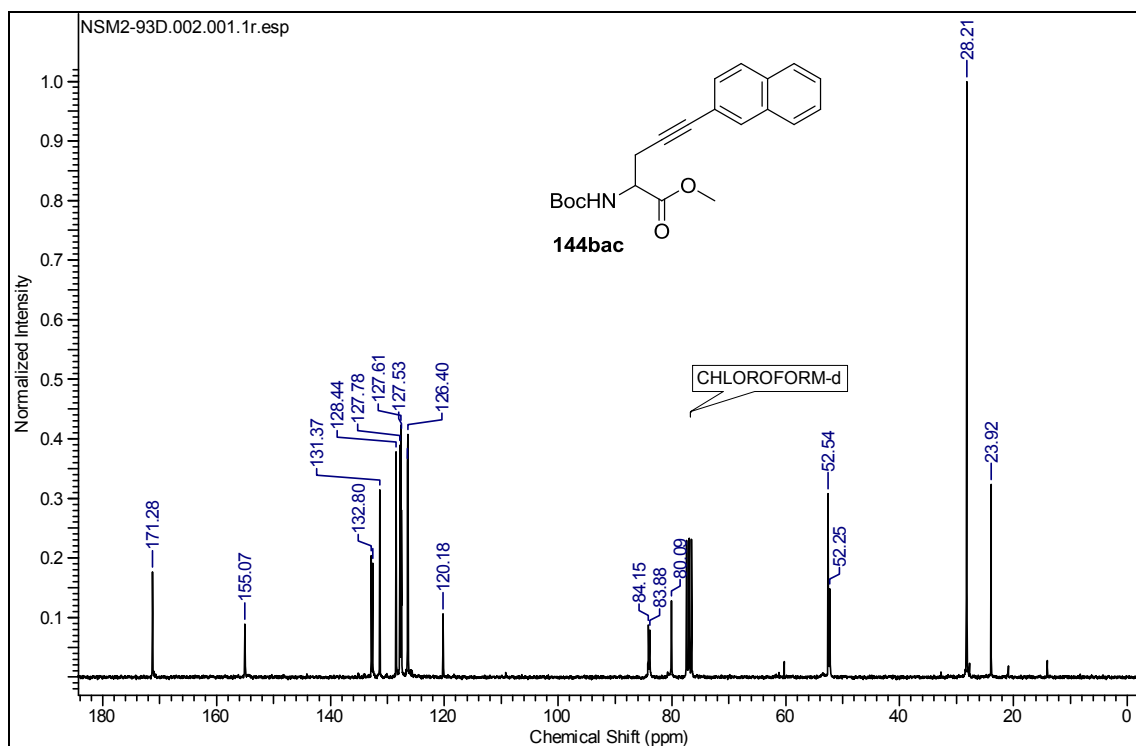
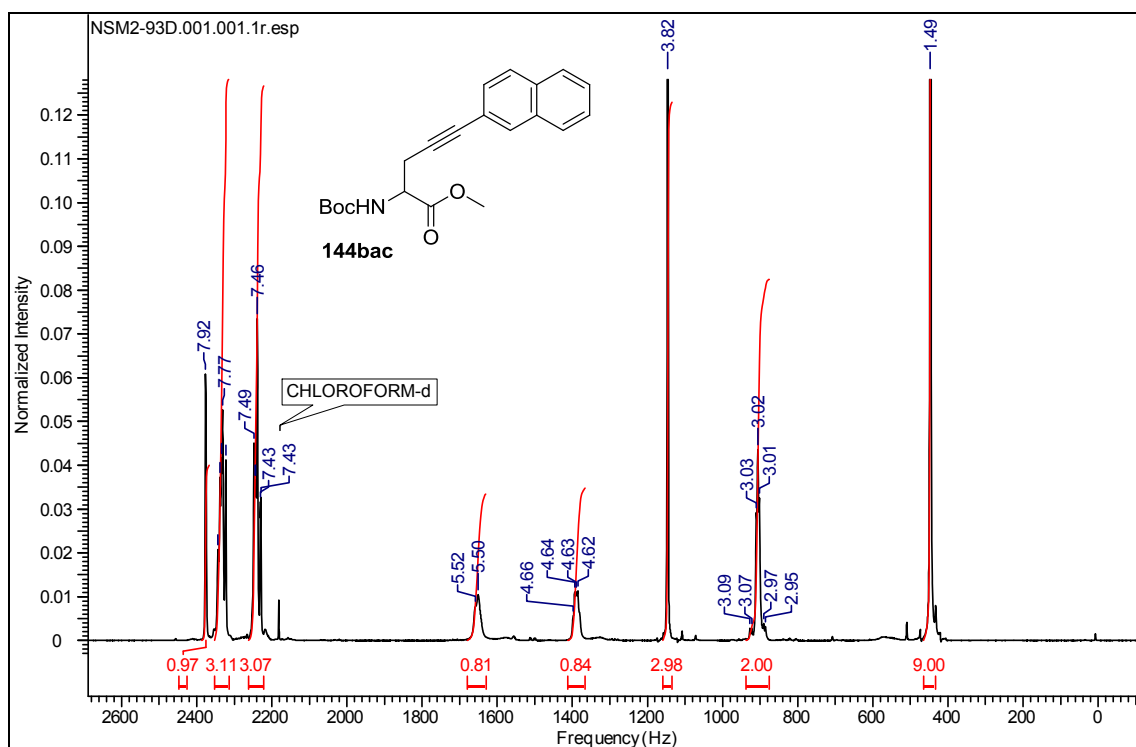
# RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 144baa



# RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 144bab

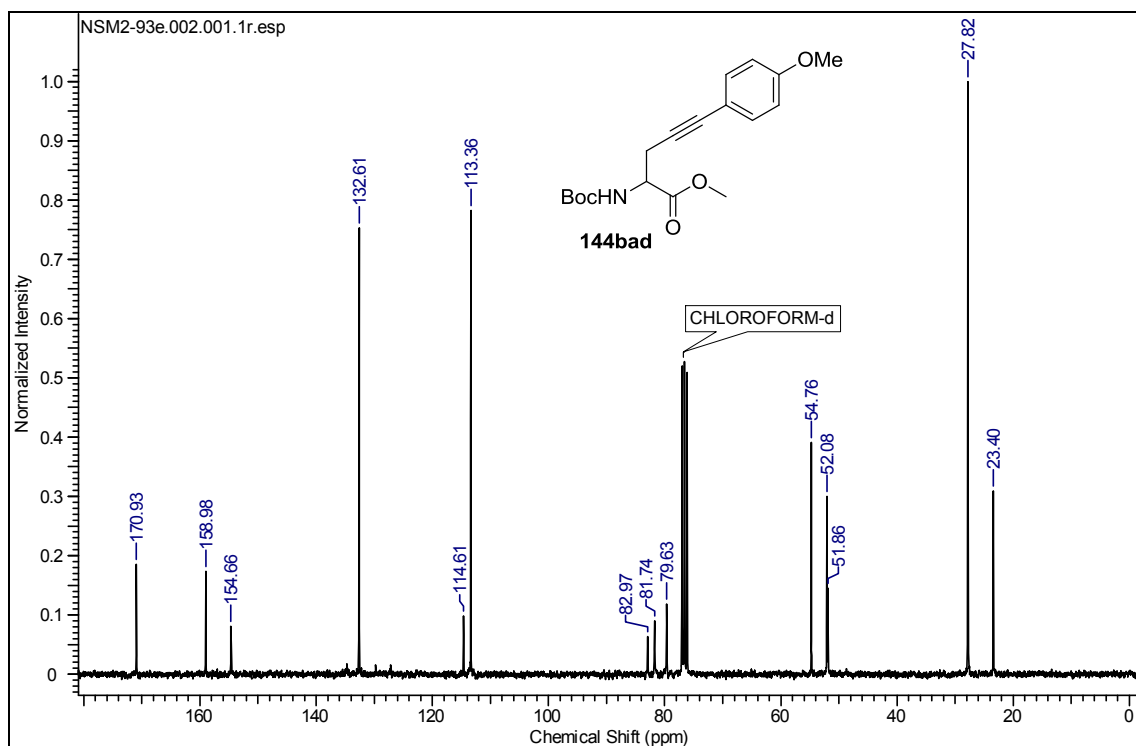
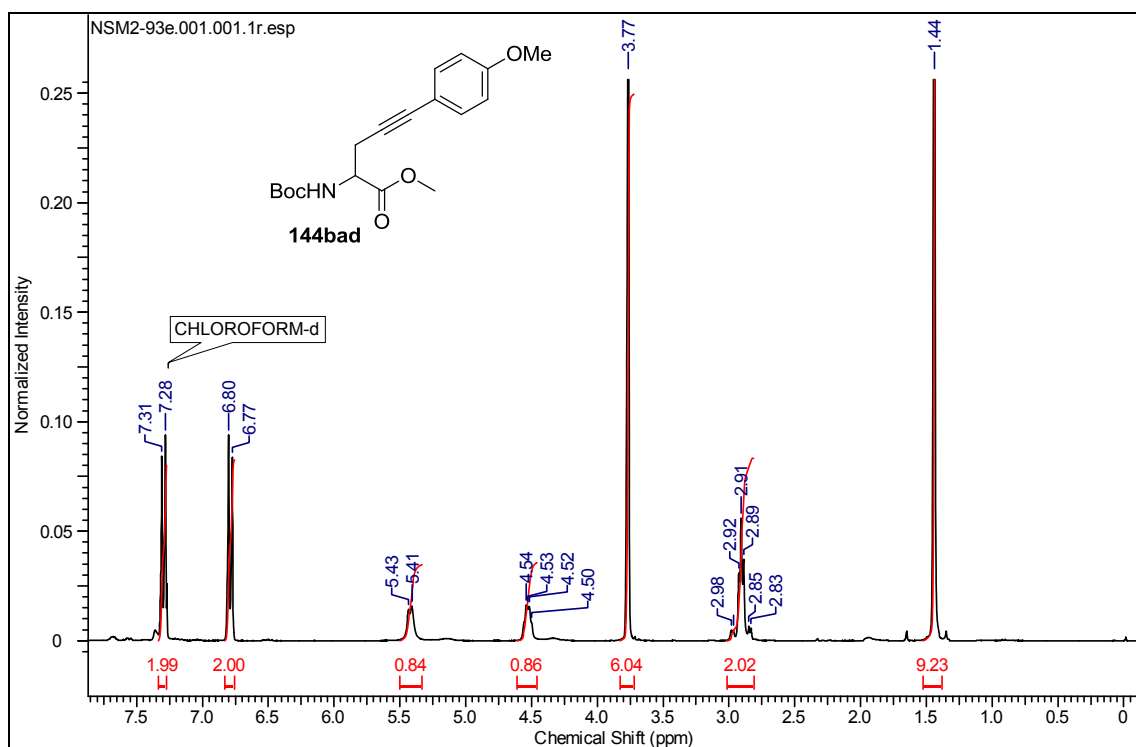


# RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 144bac

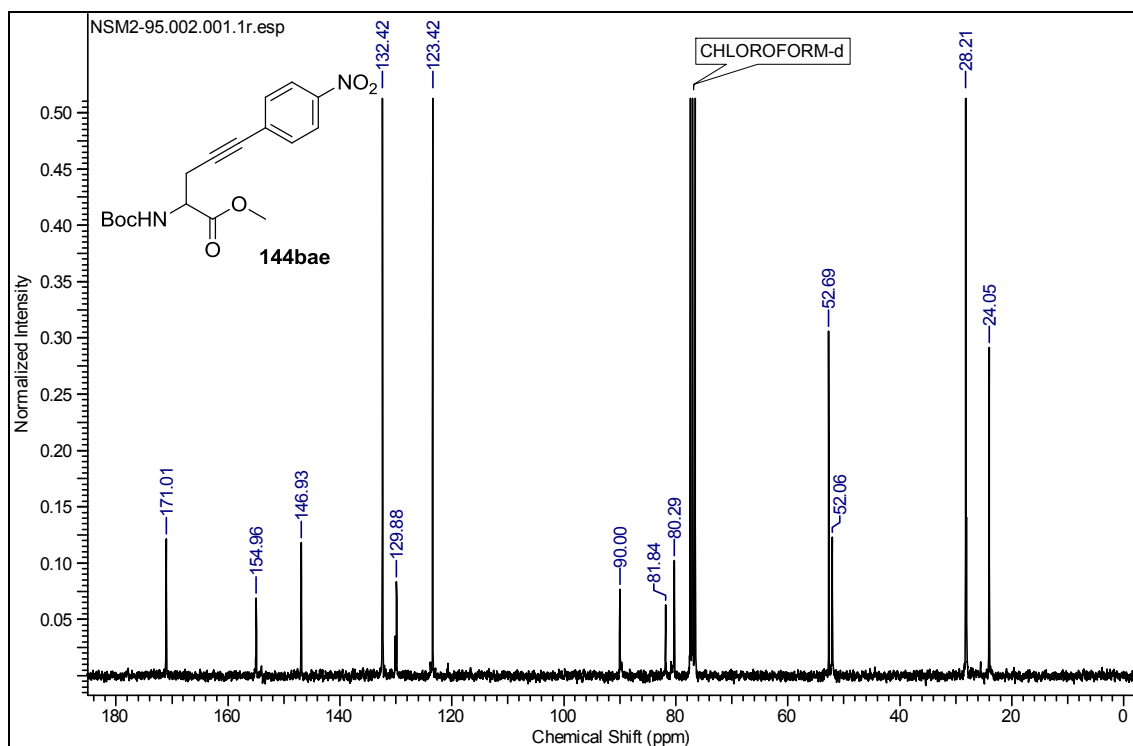
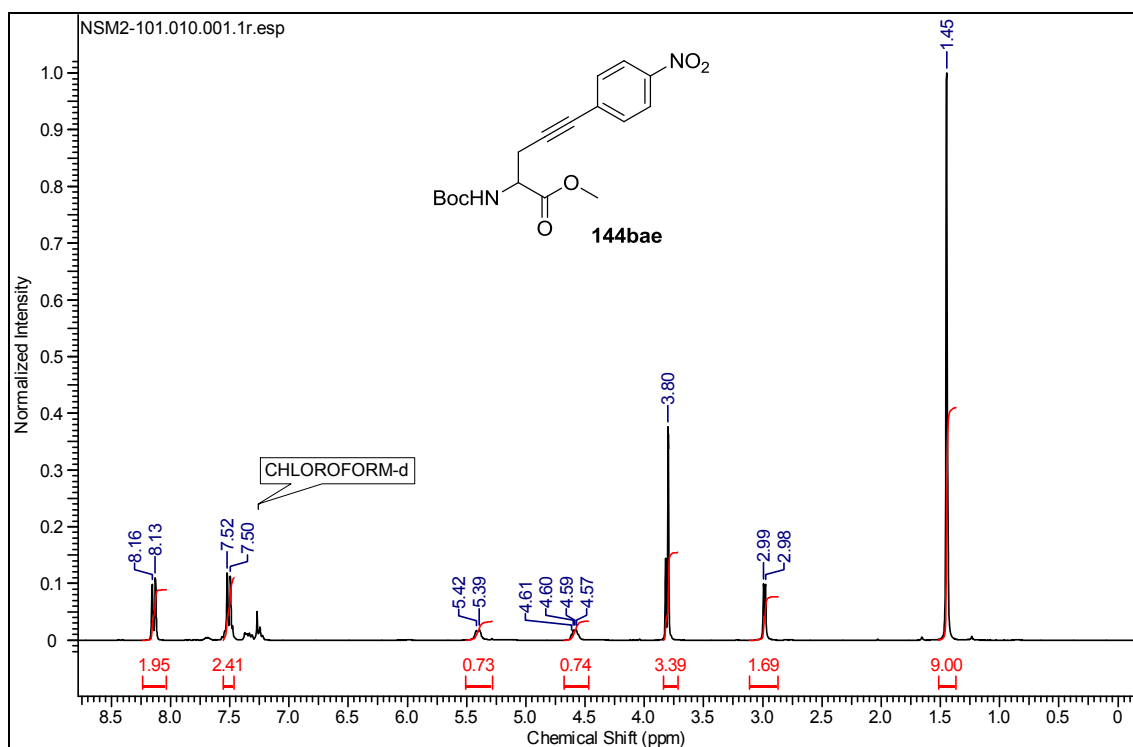




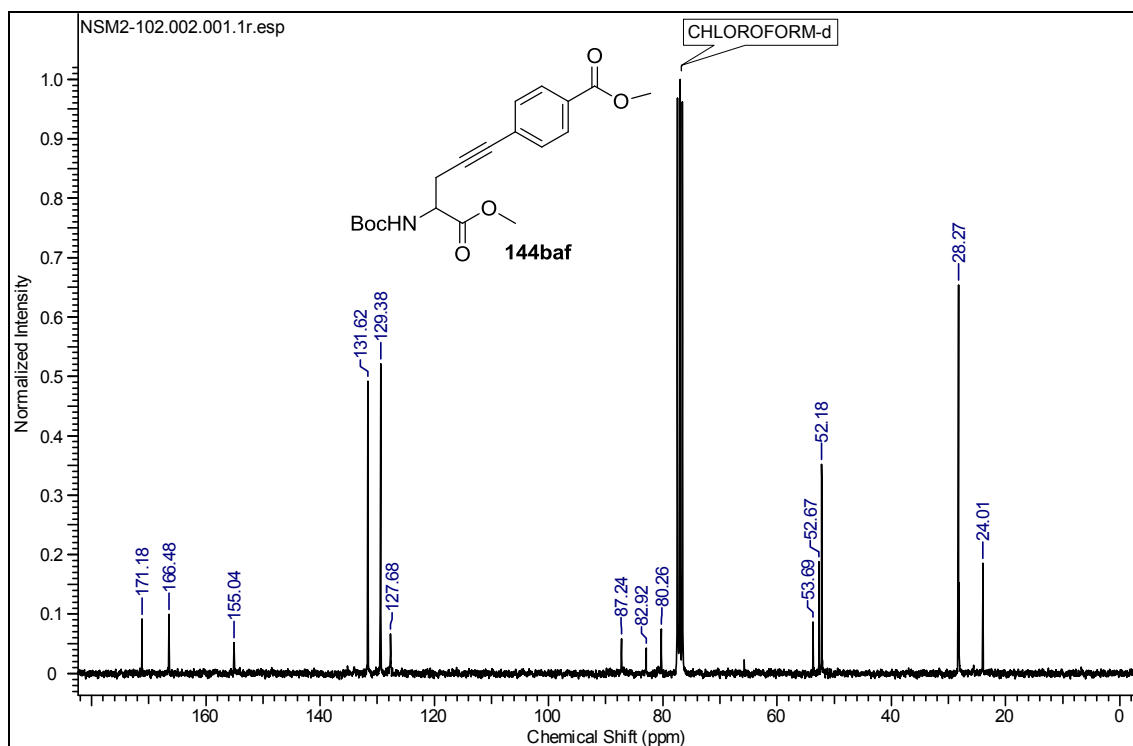
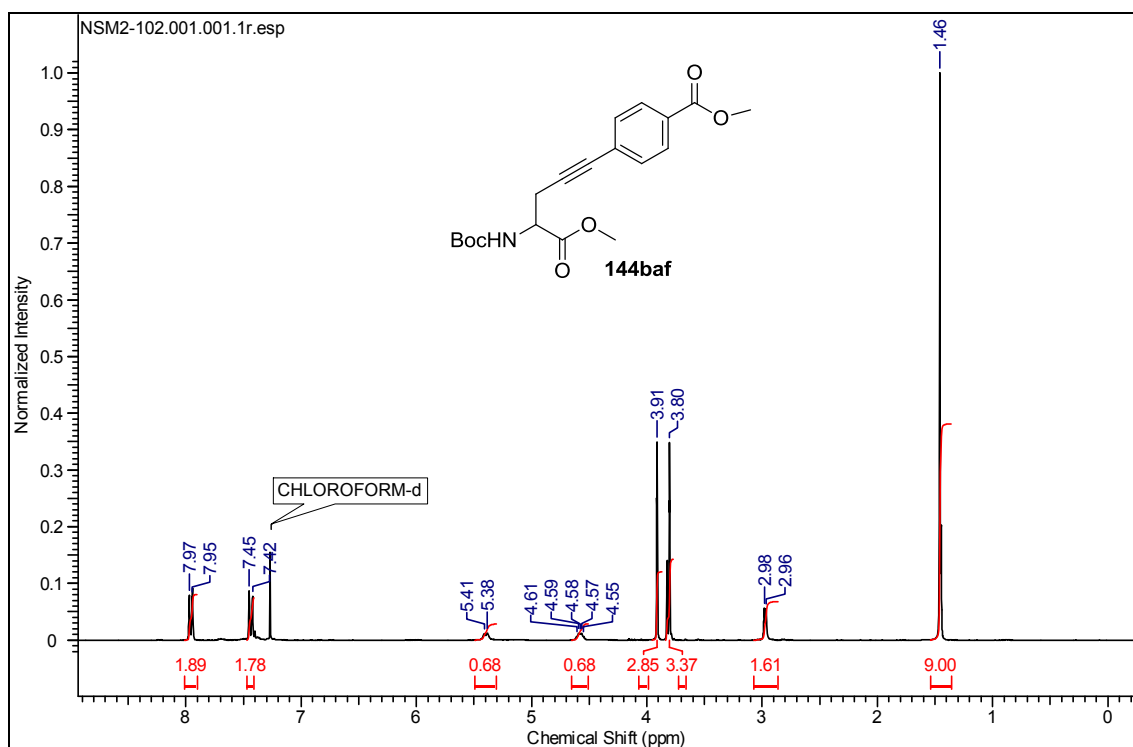
# RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 144bad



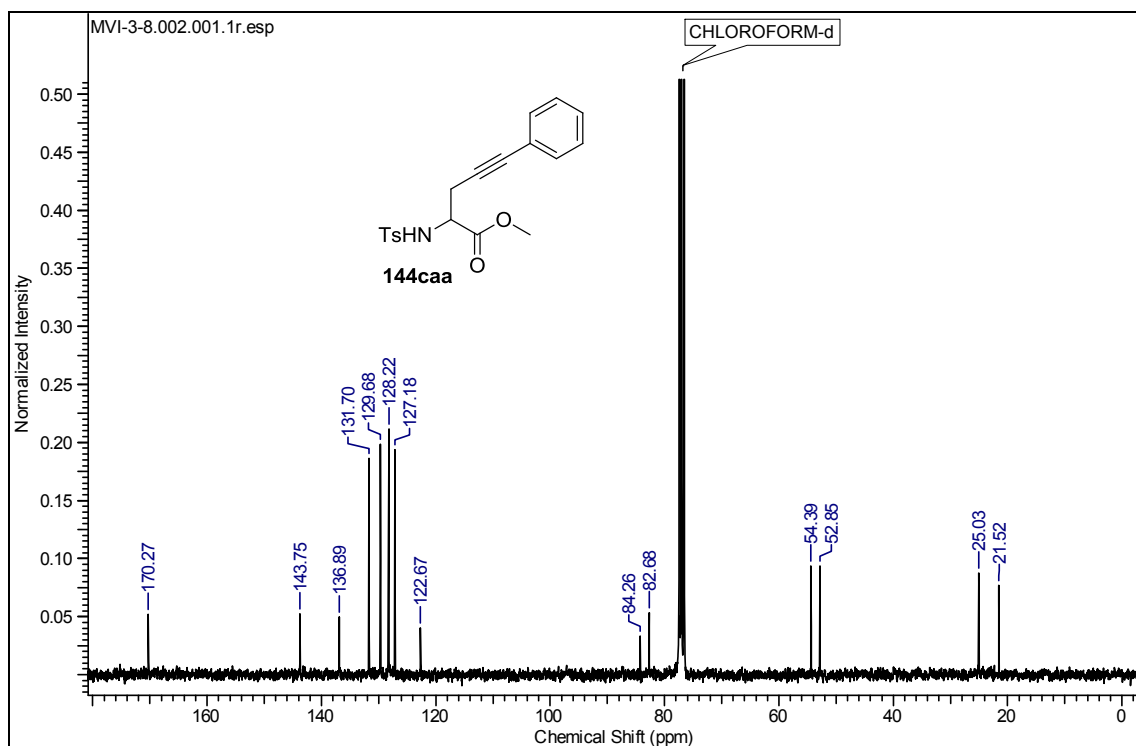
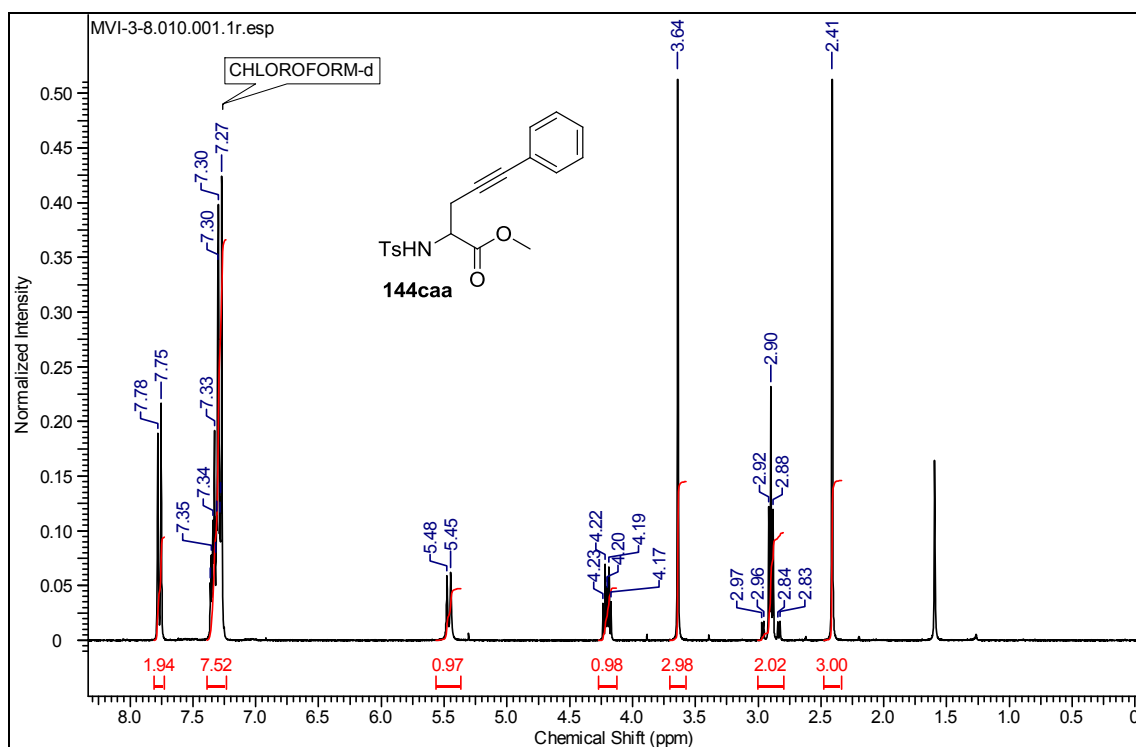
# RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 144bae



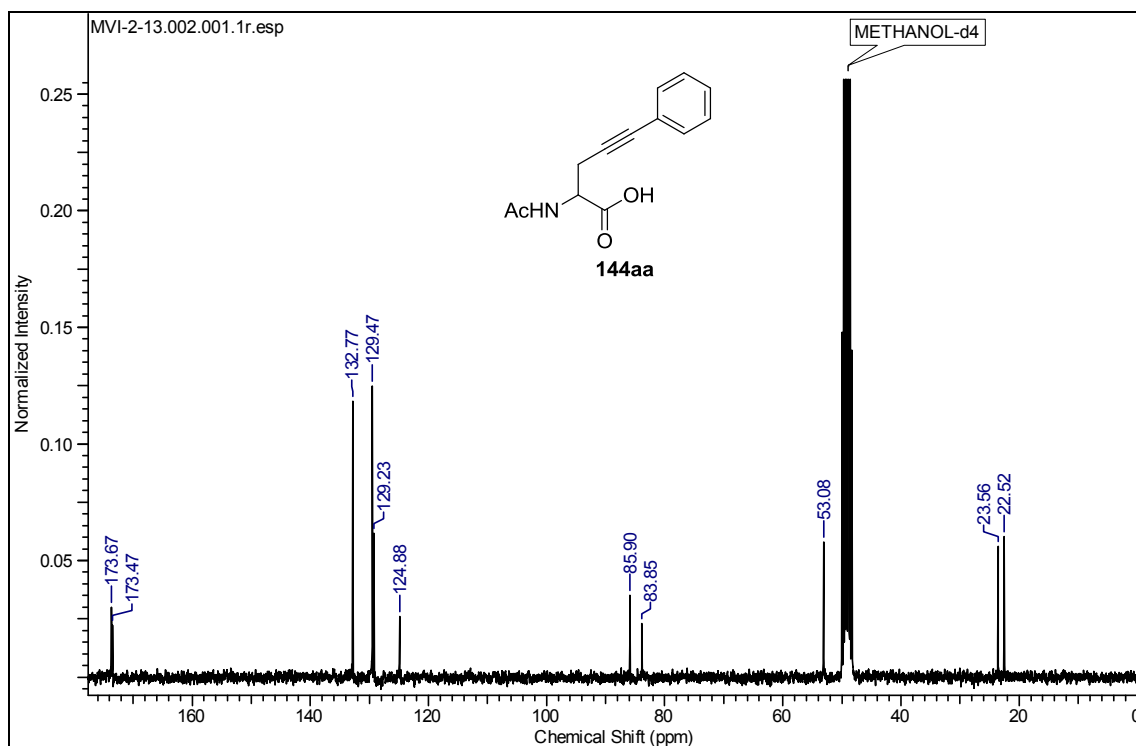
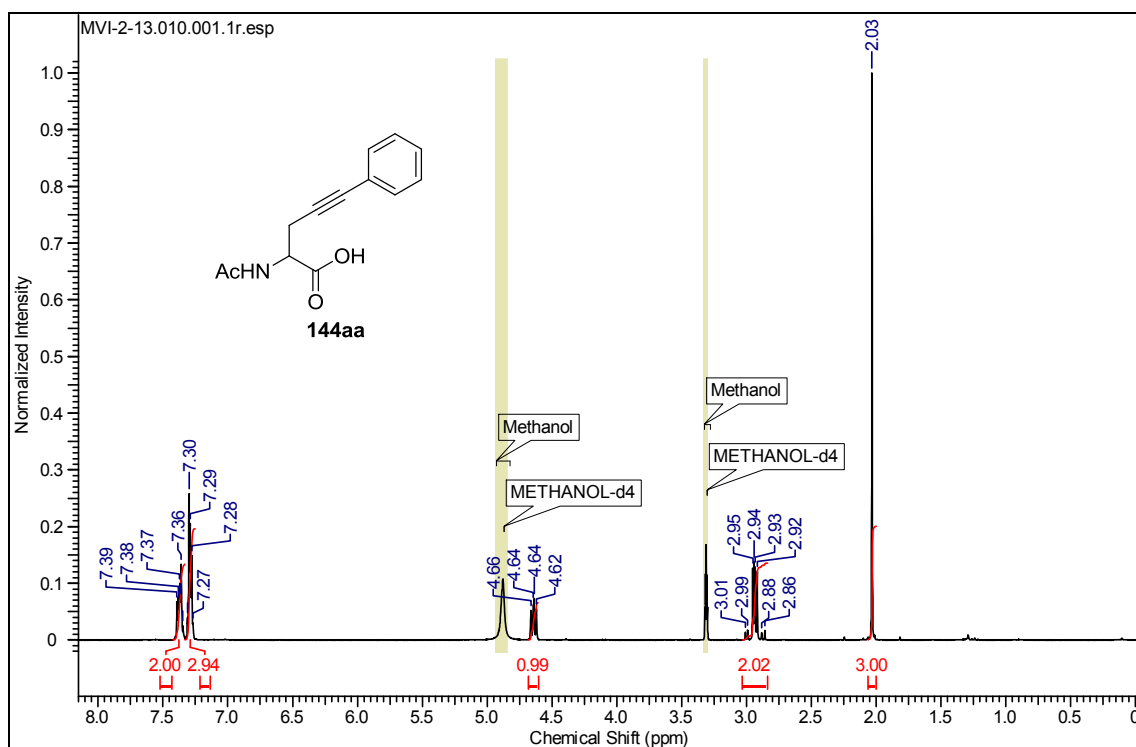
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 144baf



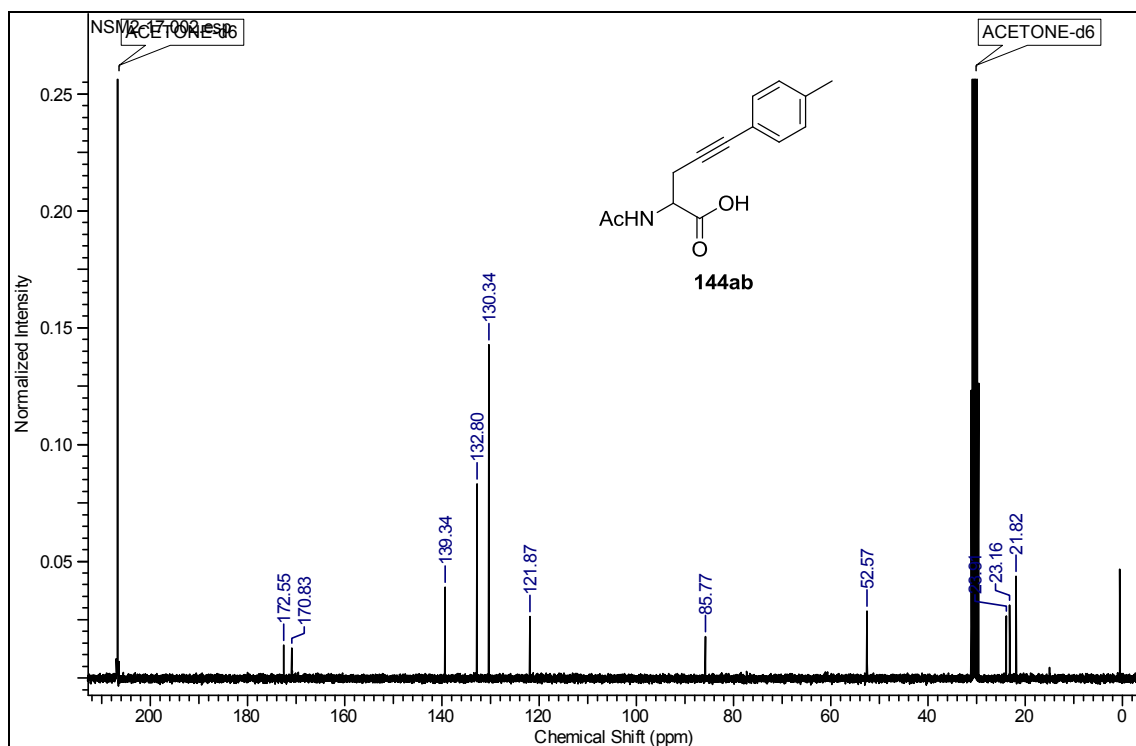
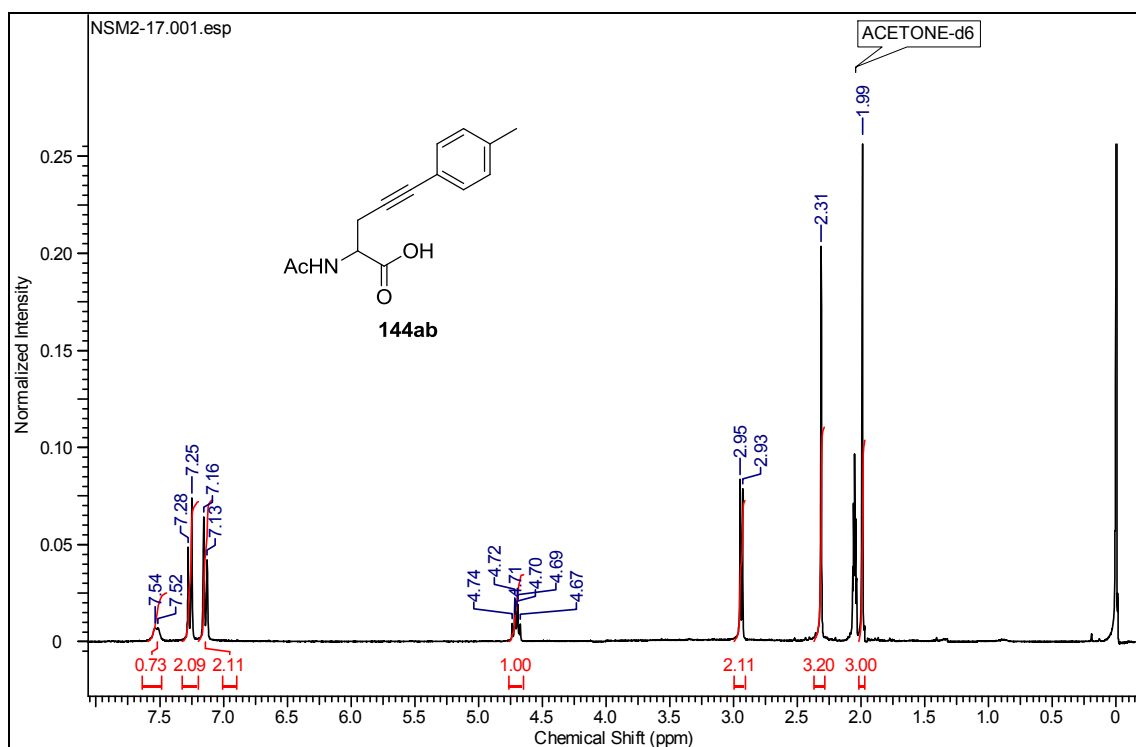
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 144caa



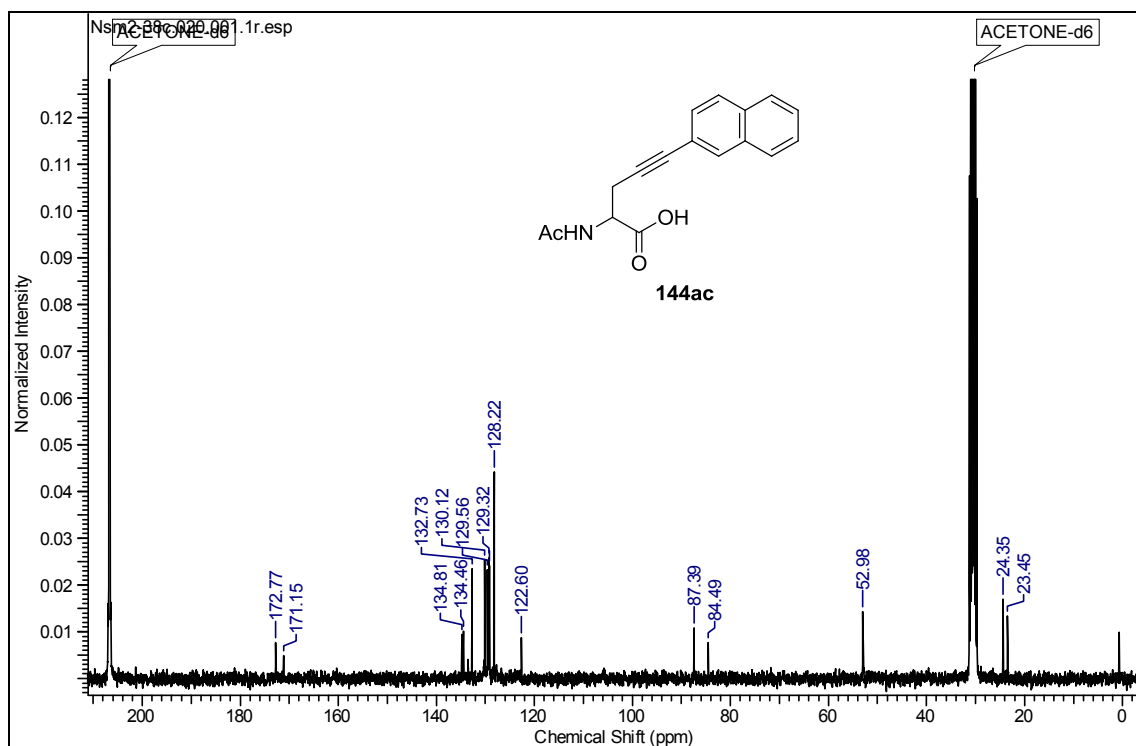
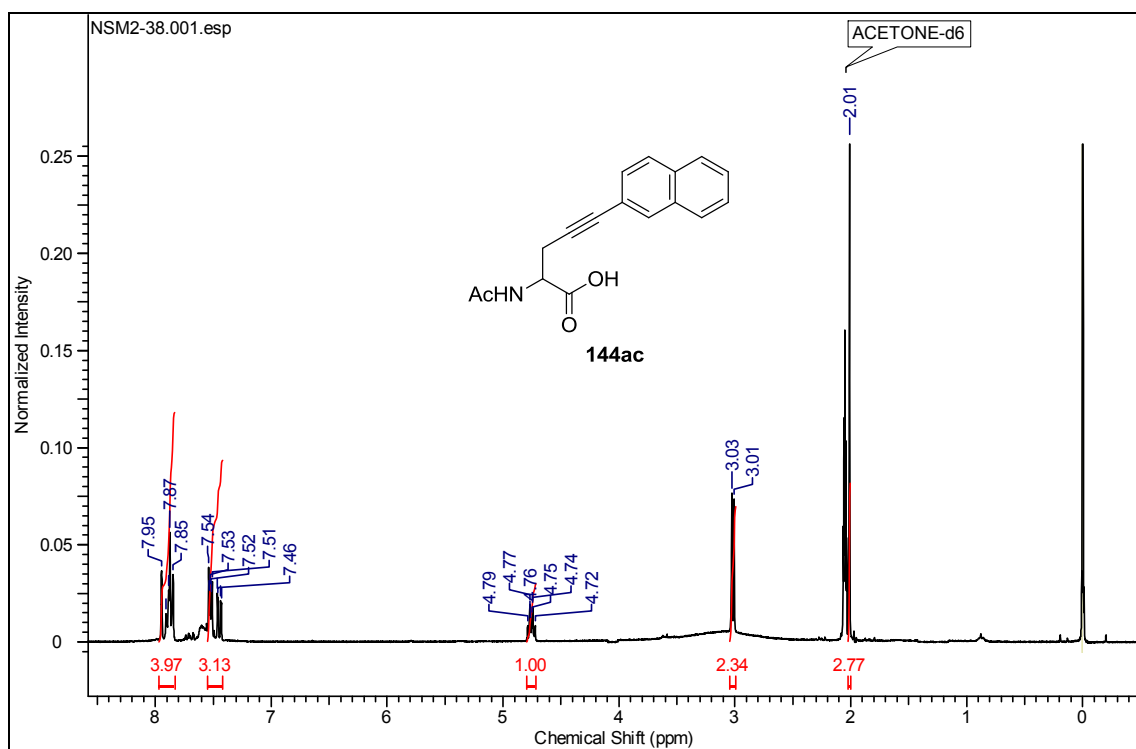
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto 144aa



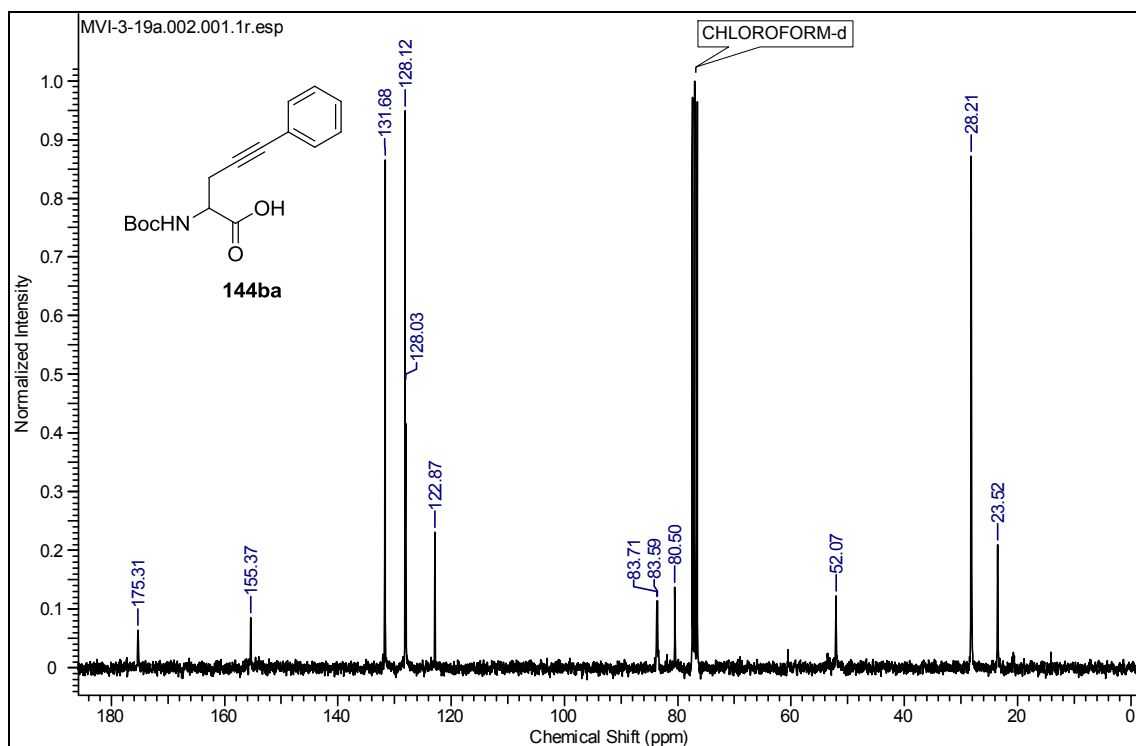
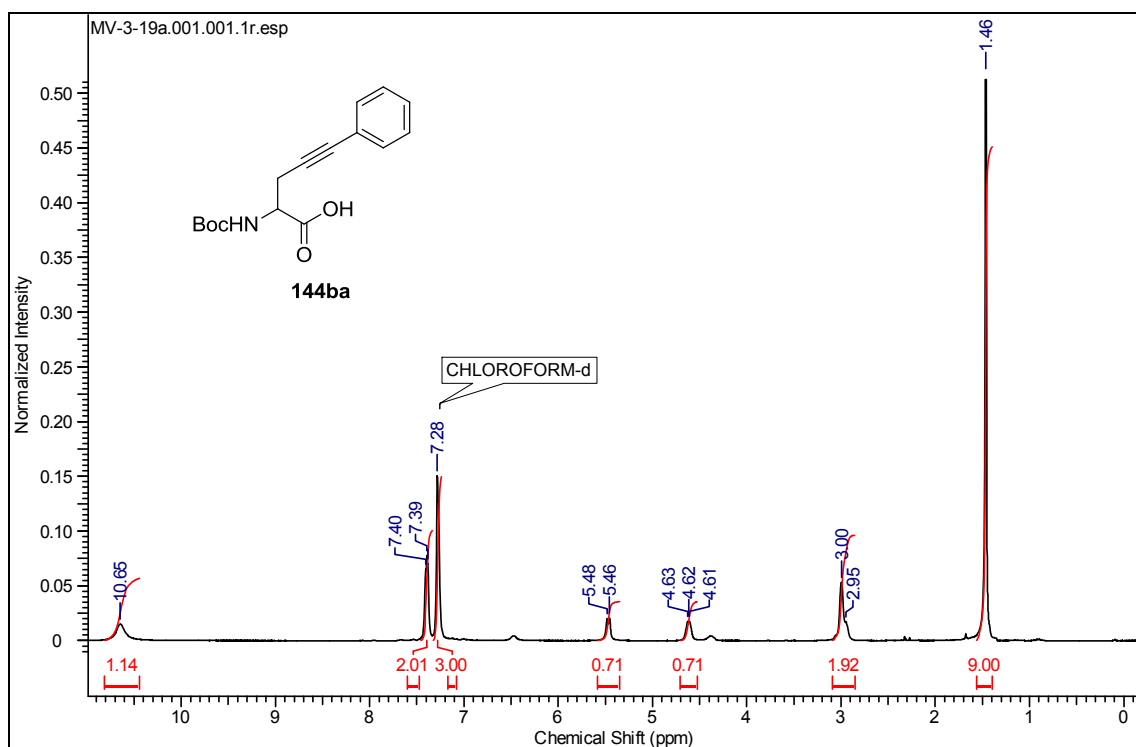
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) del compuesto 144ab



RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) del compuesto 144ac

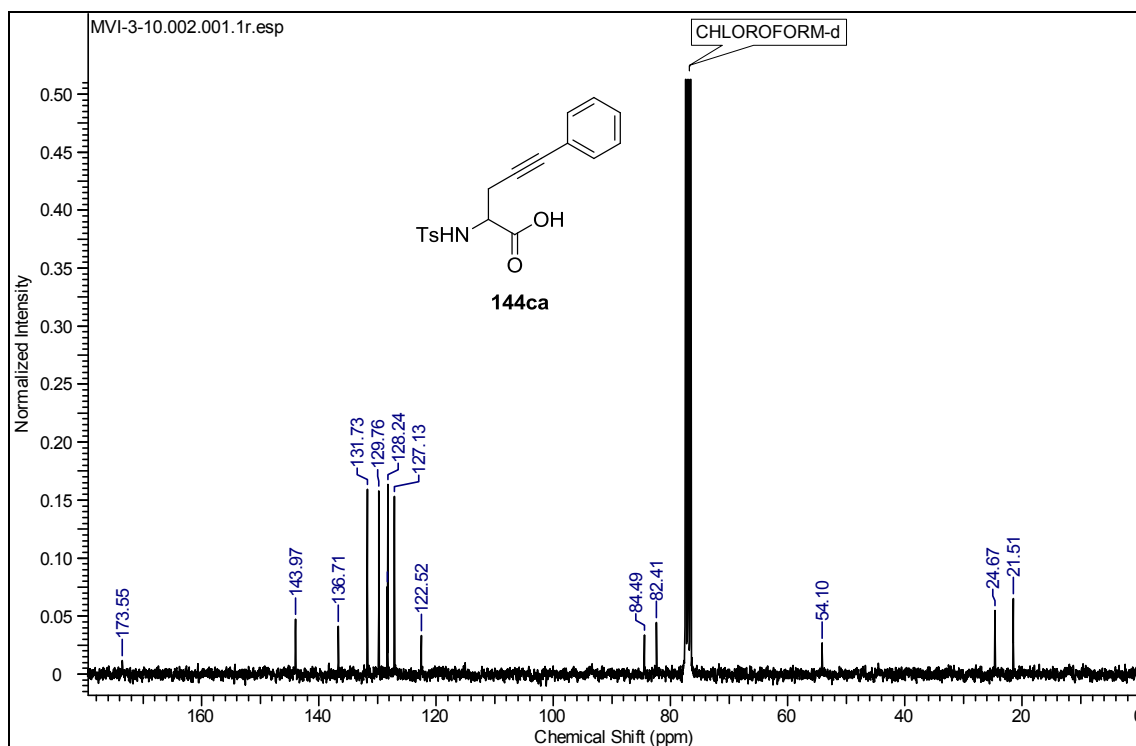
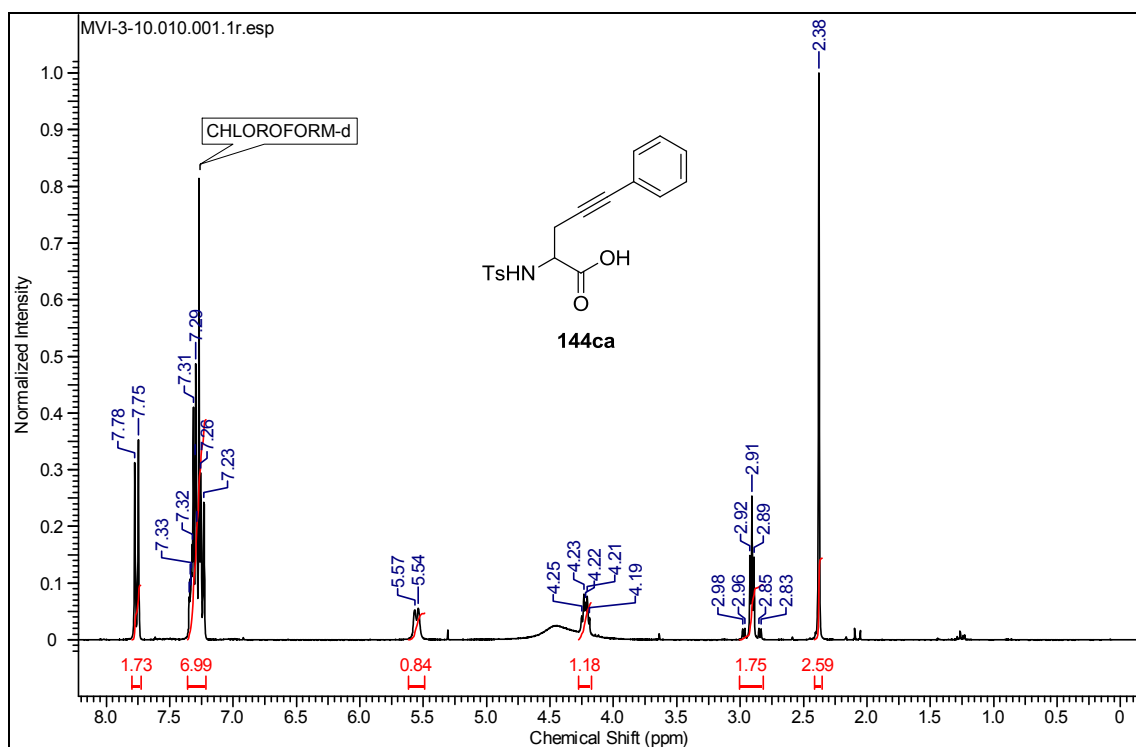


RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 144ba

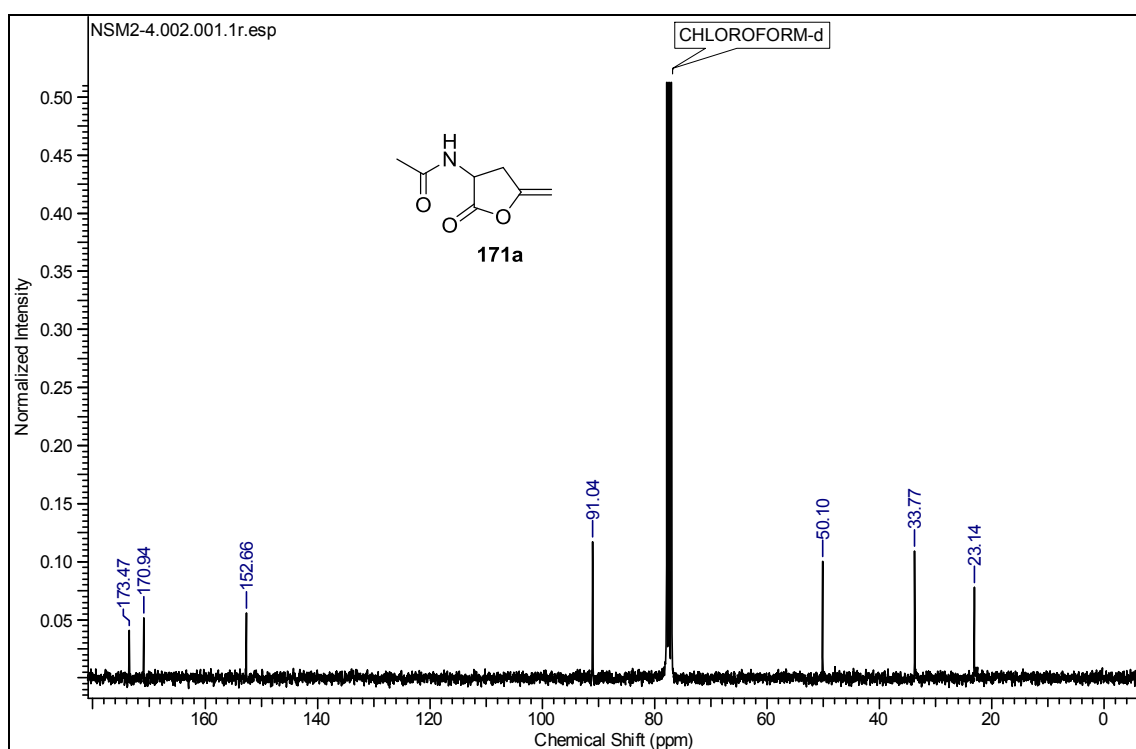
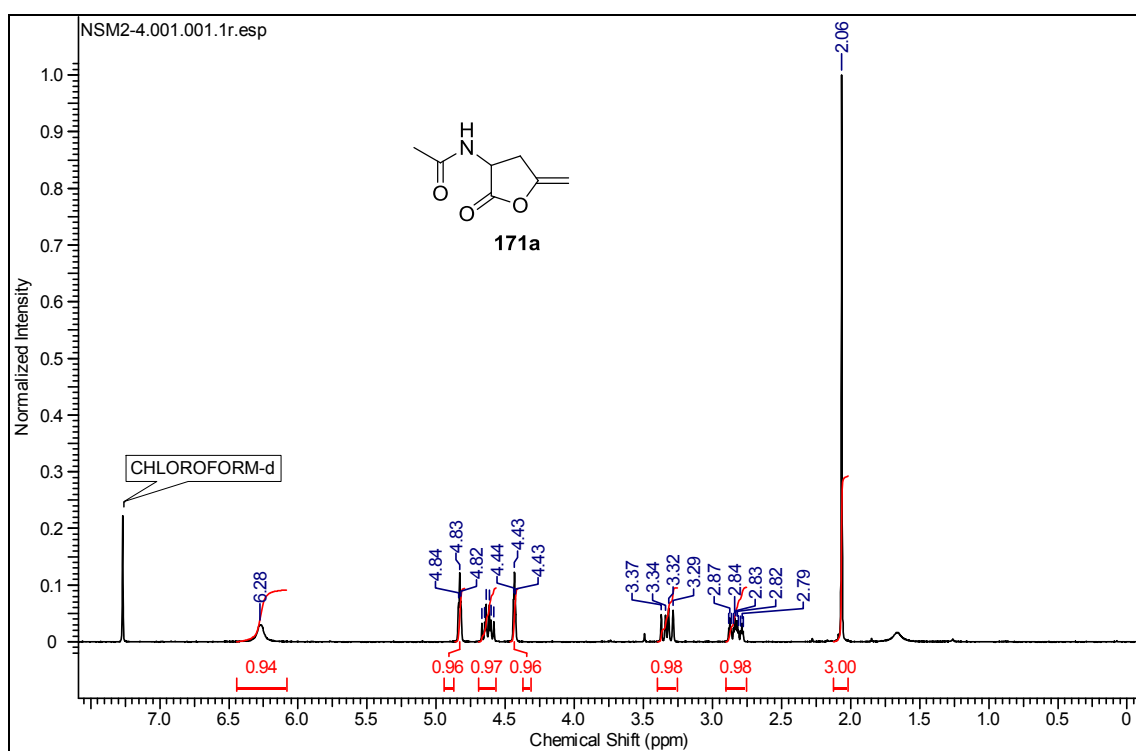




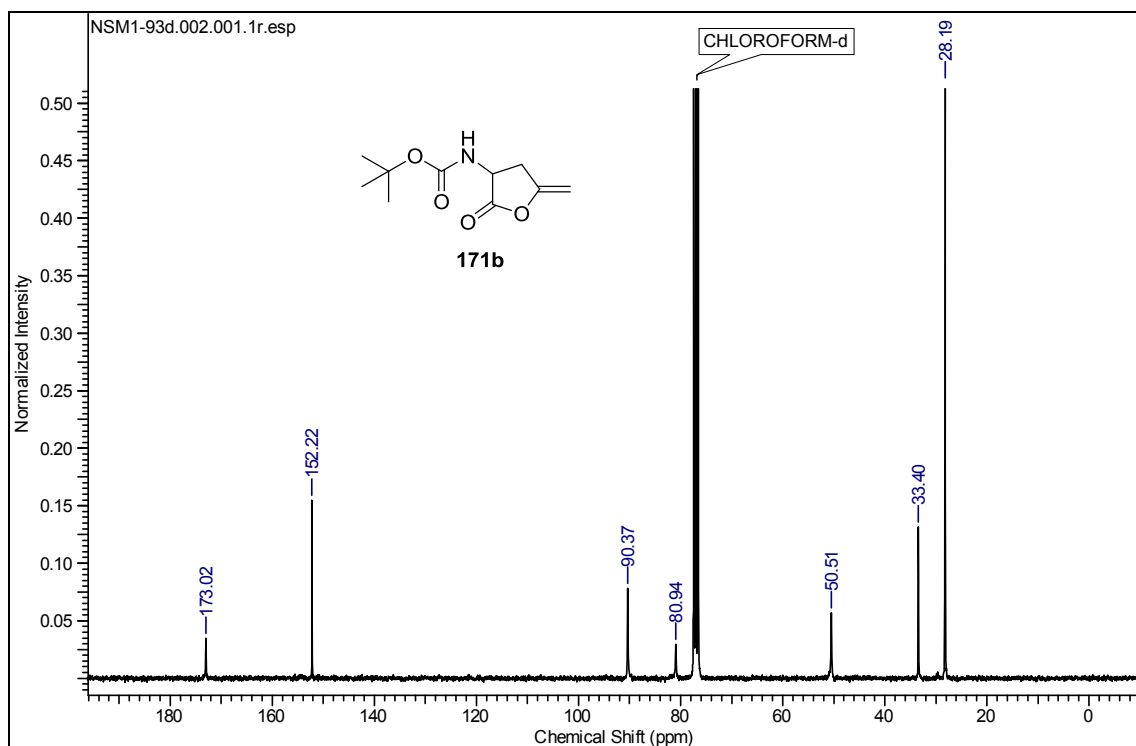
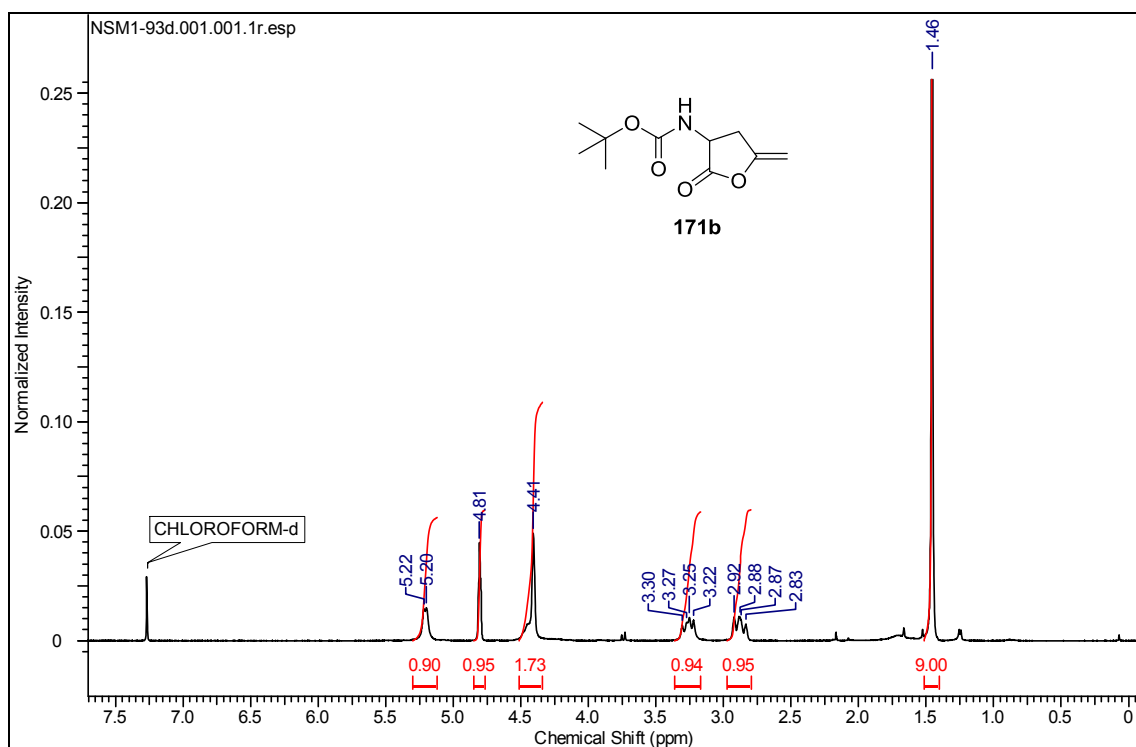
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 144ca



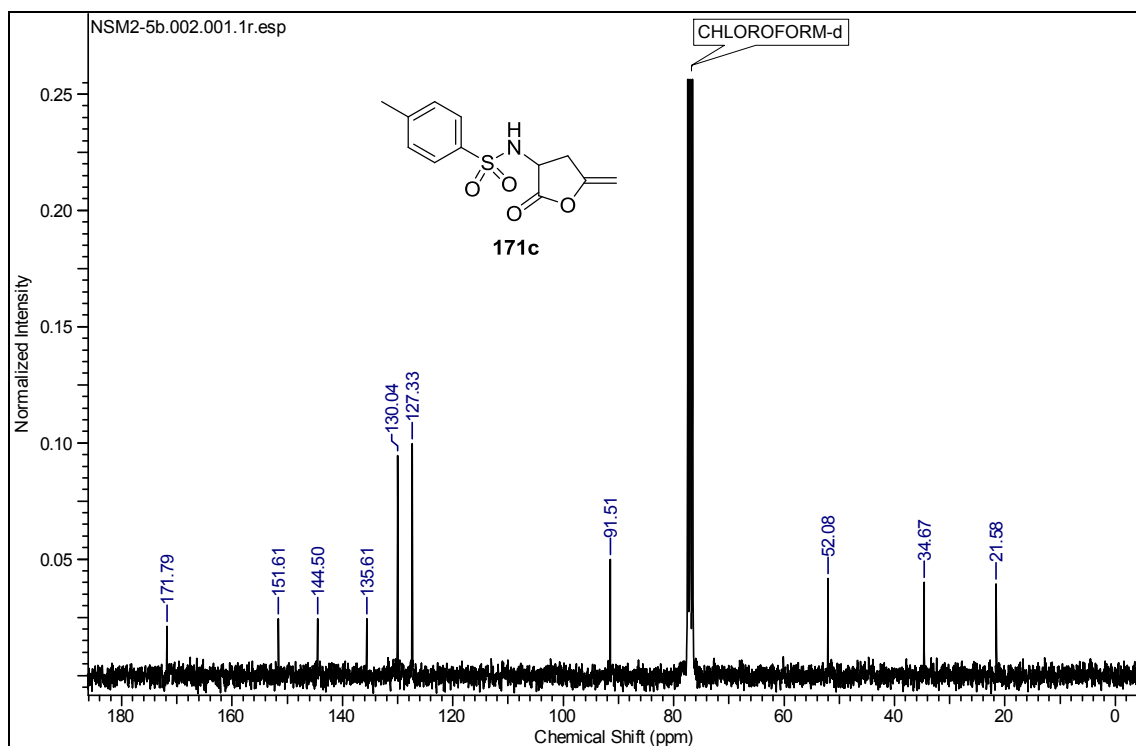
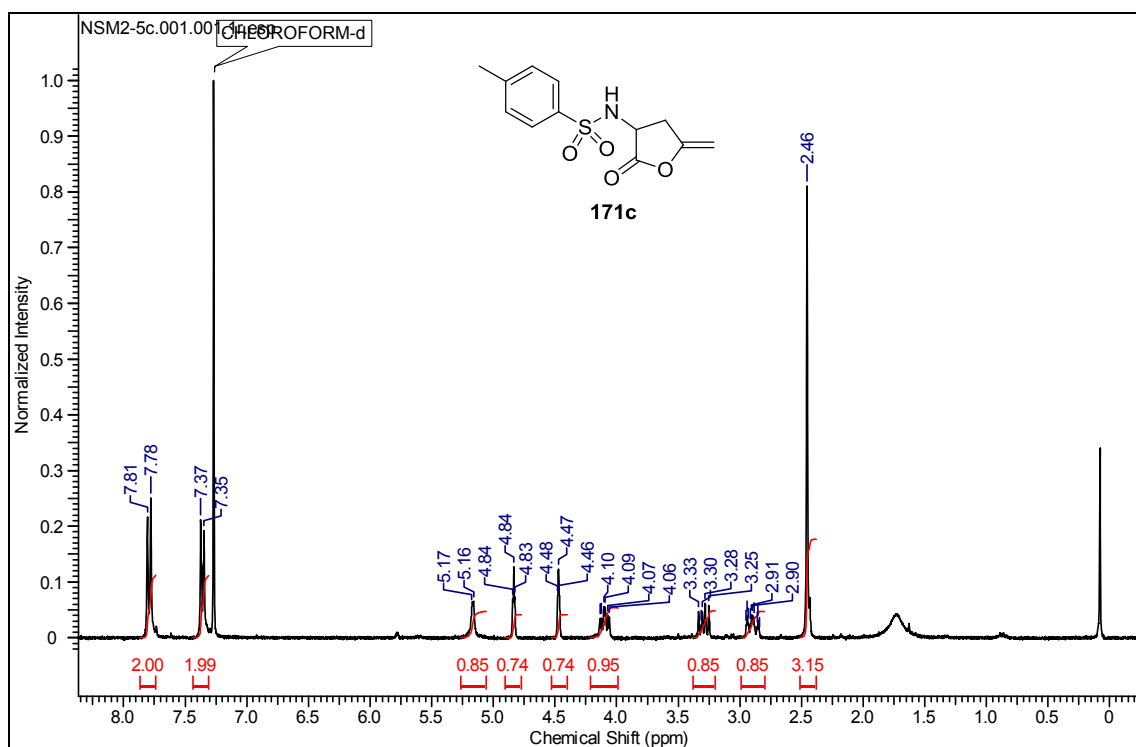
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 171a



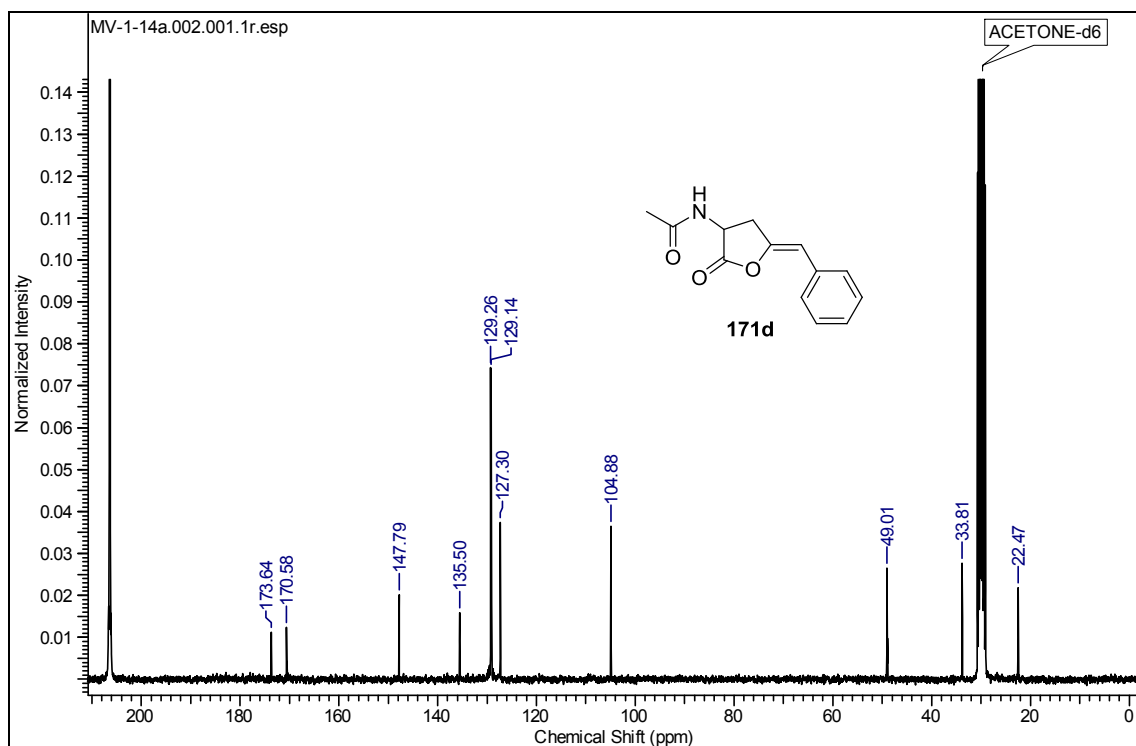
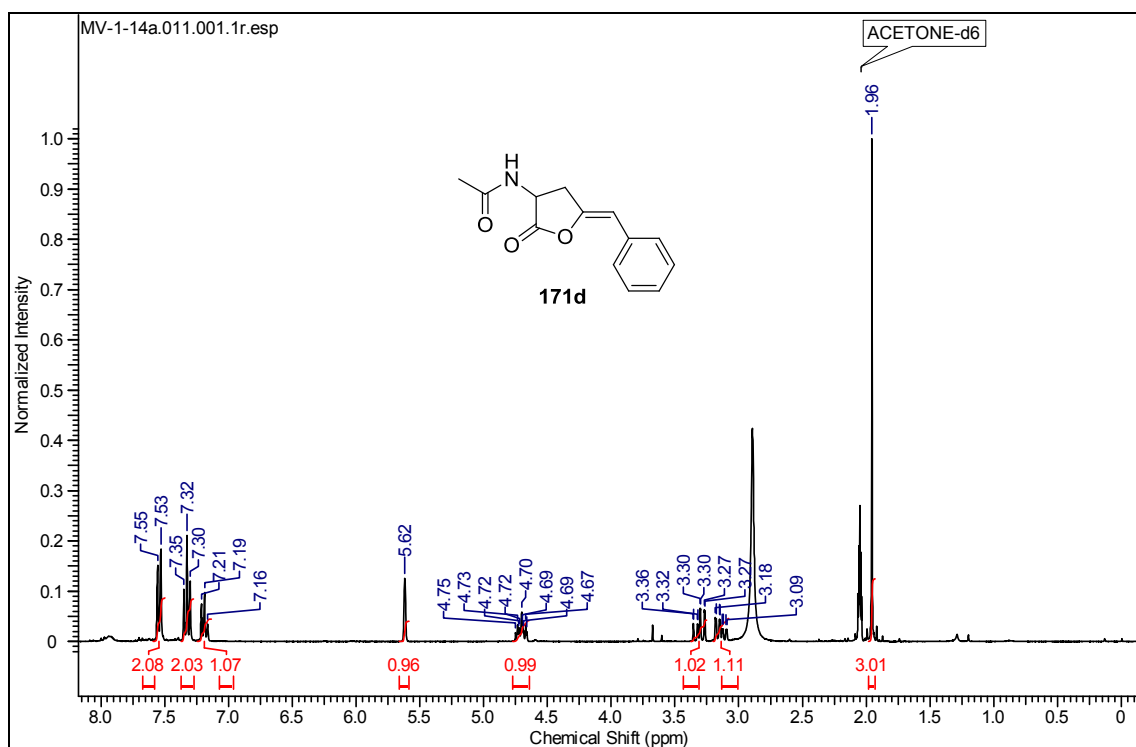
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 171b



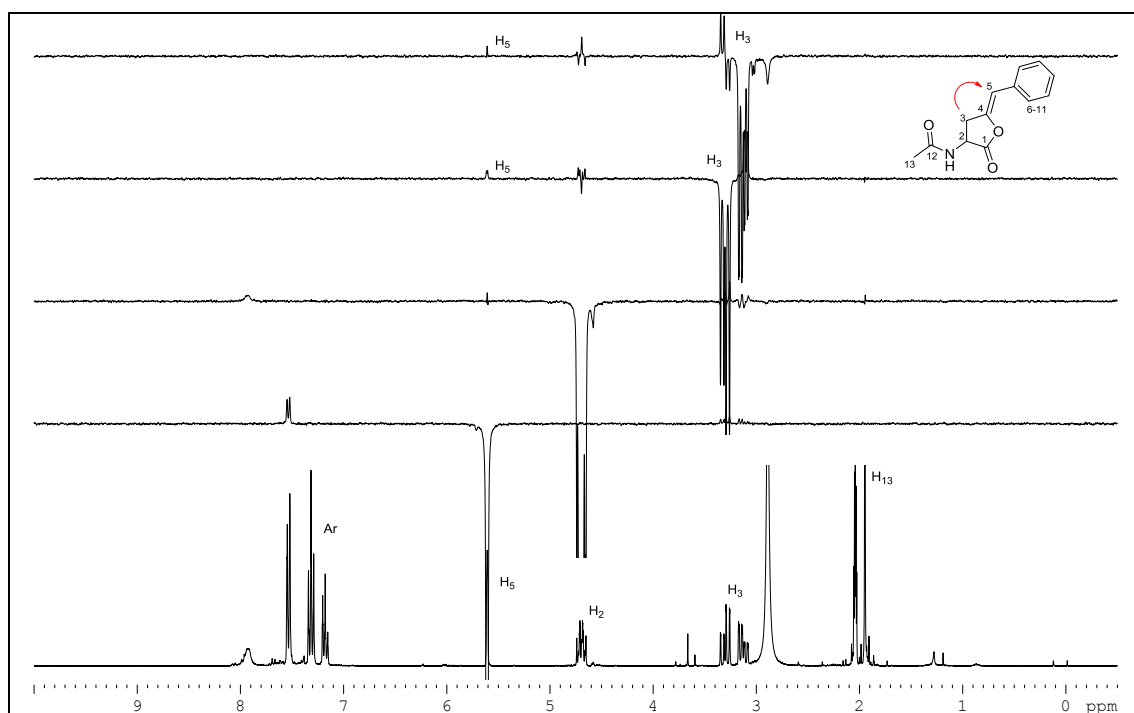
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 171c



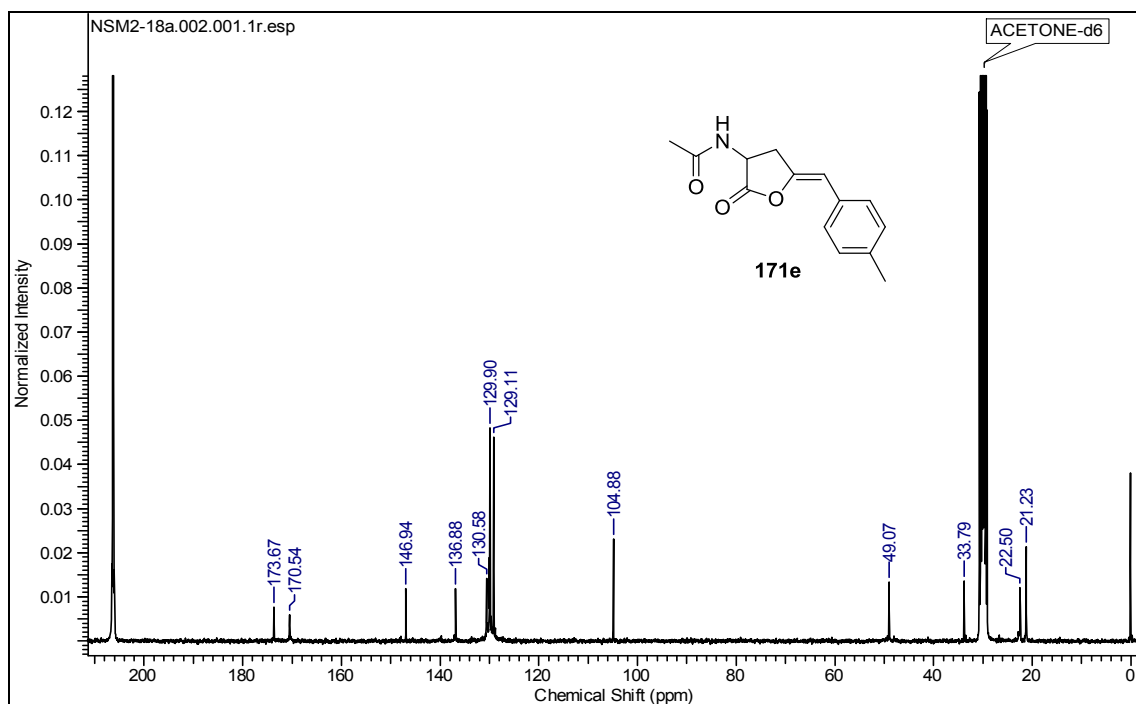
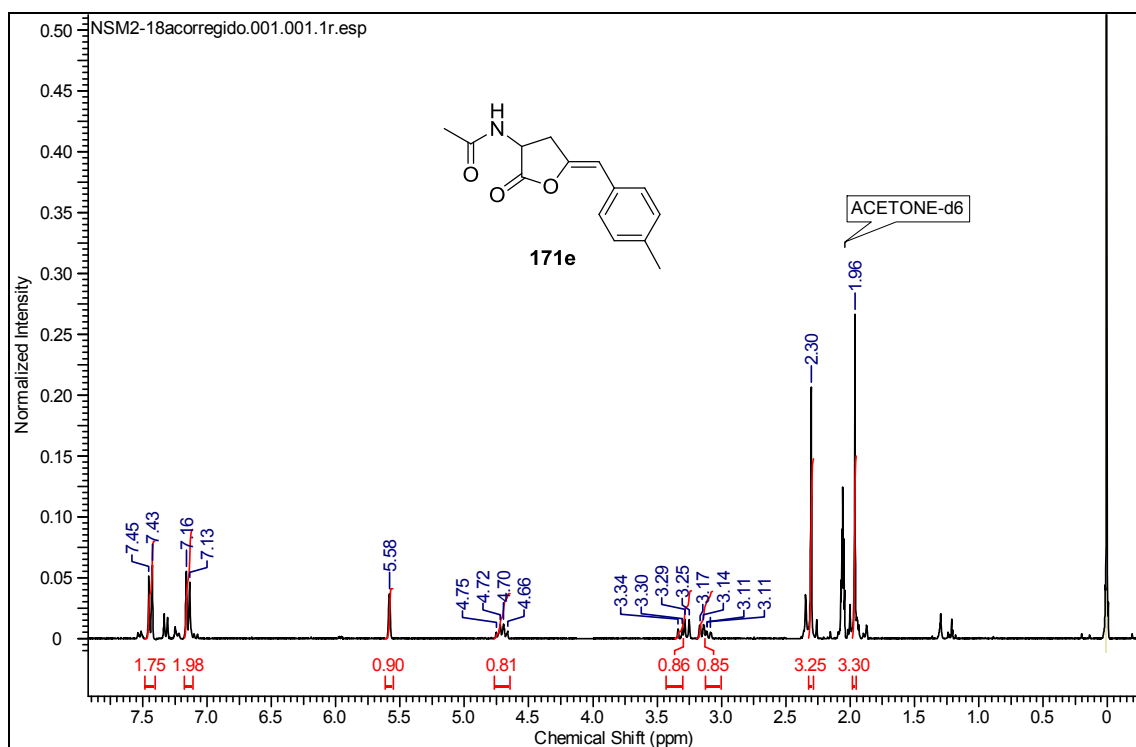
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) del compuesto 171d



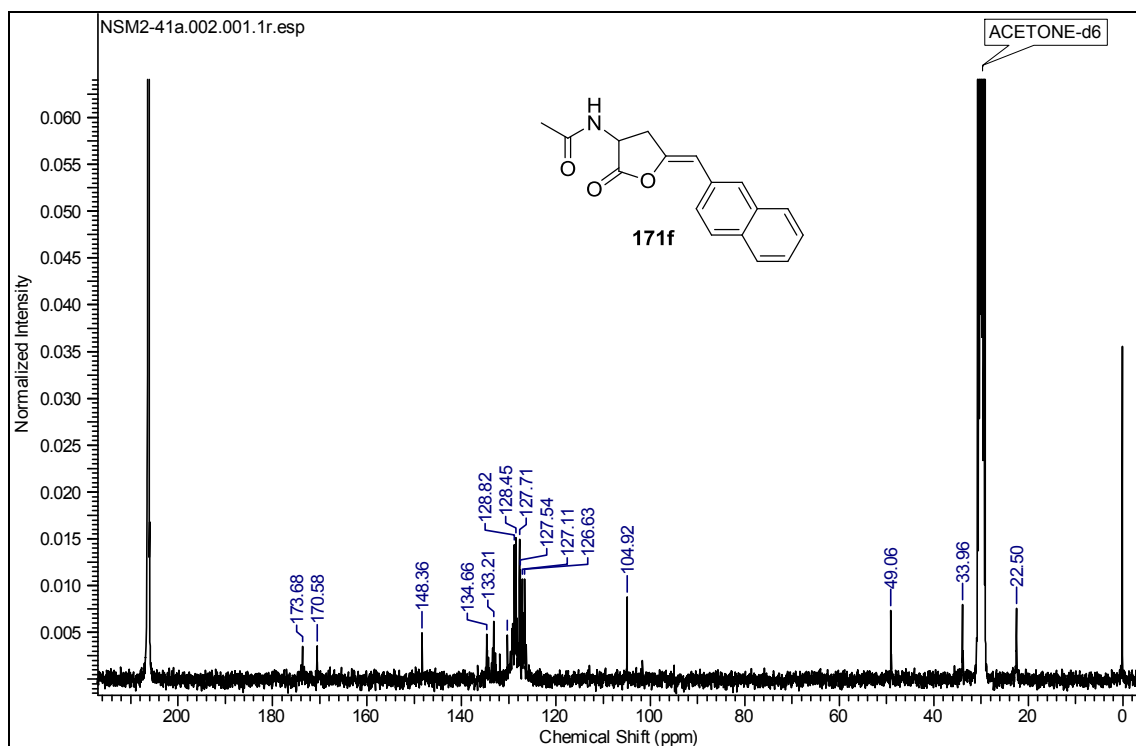
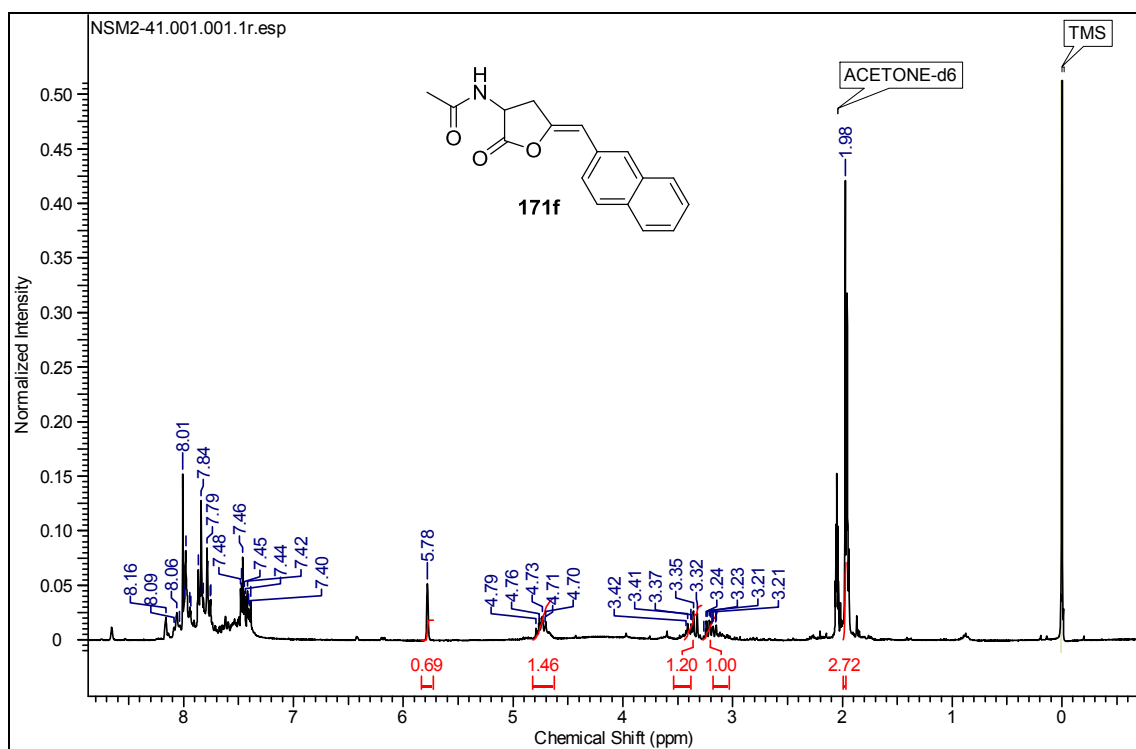
# RMN NOE del compuesto 171d.



RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) del compuesto 171e

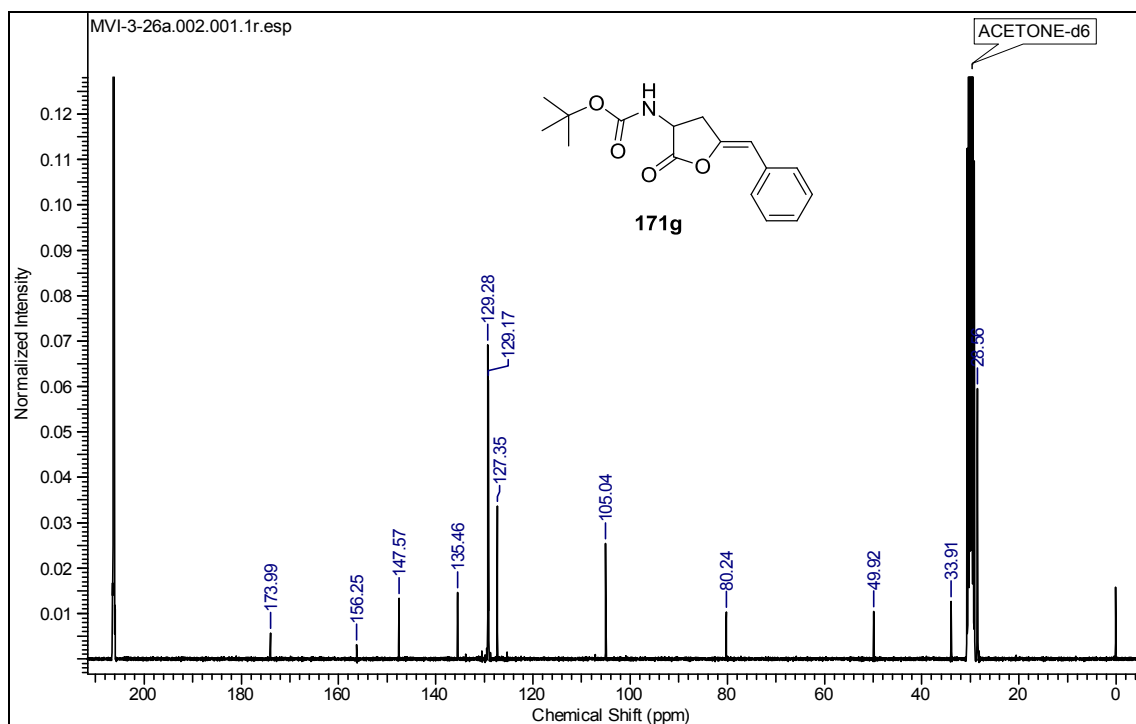
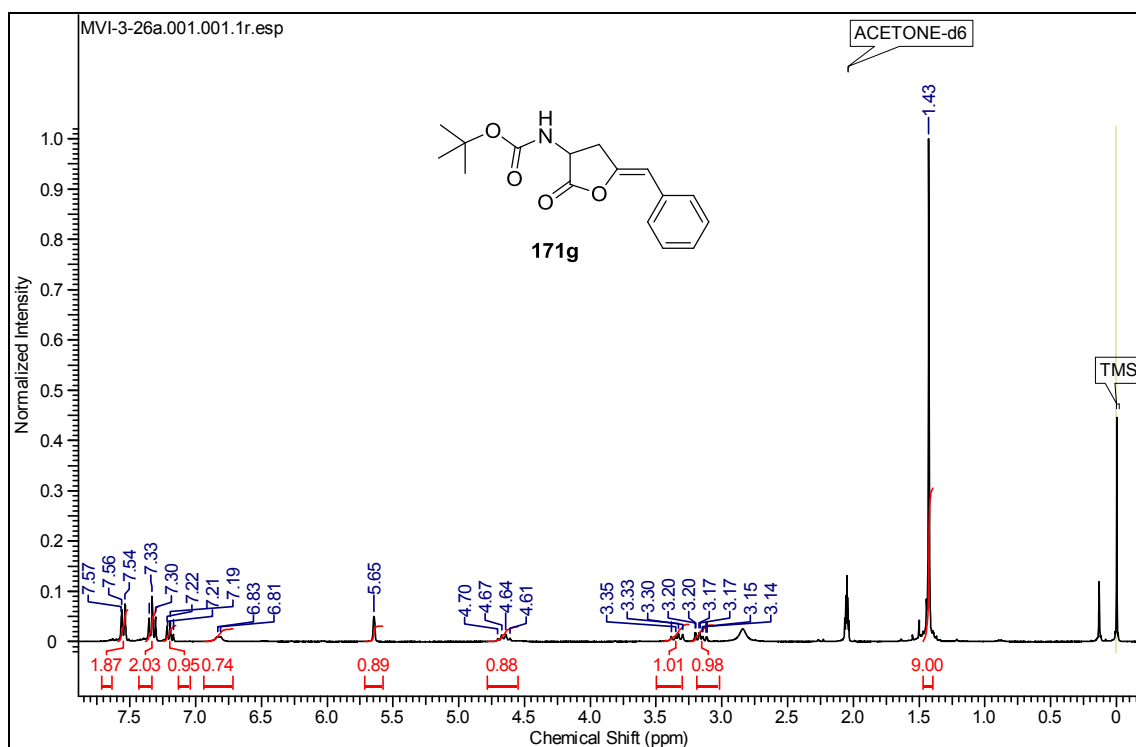


RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$   $((\text{CD}_3)_2\text{CO})$  del compuesto 171f

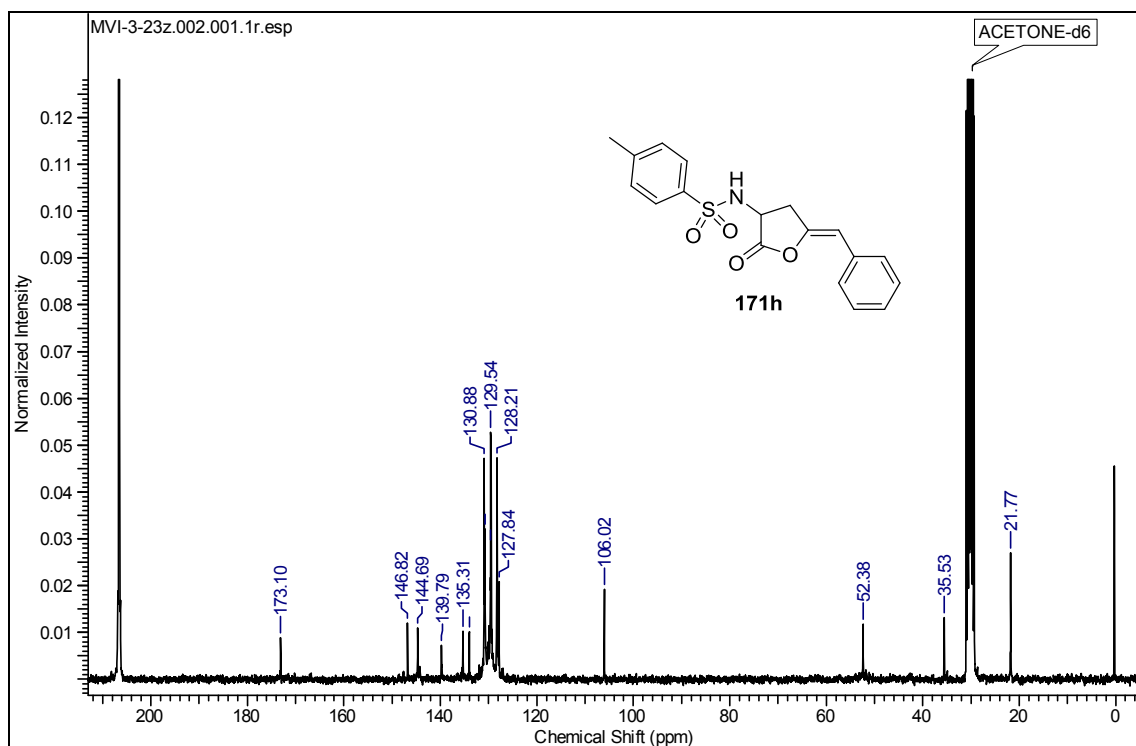
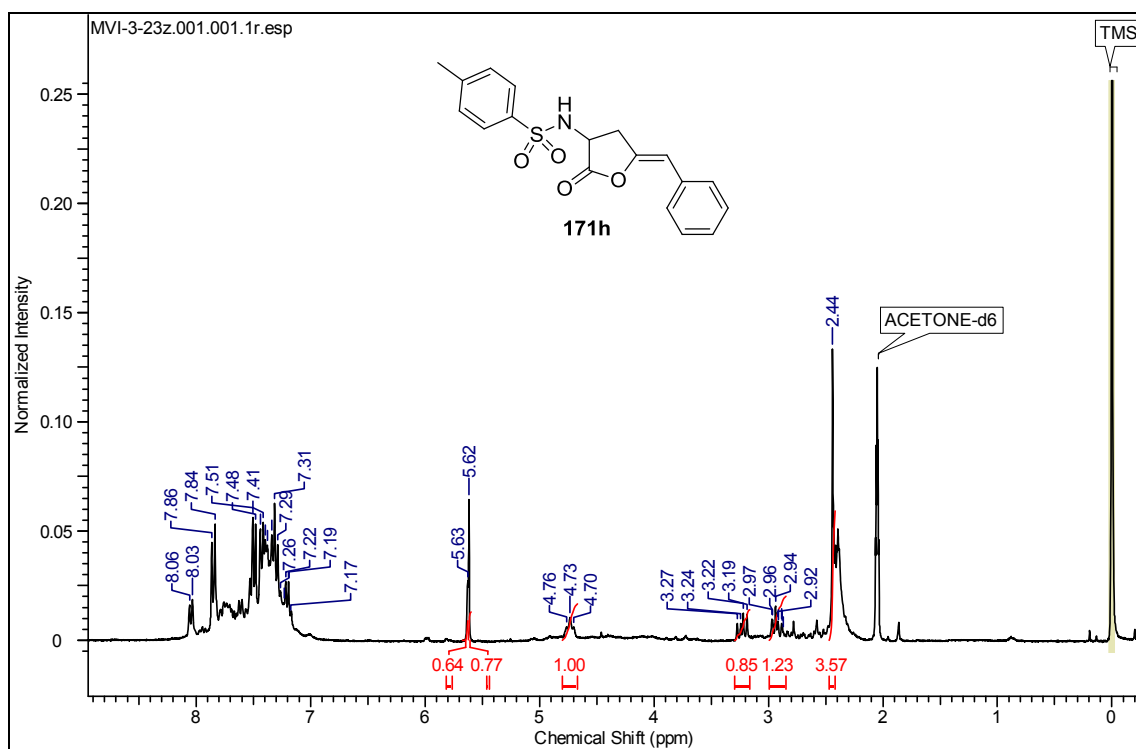




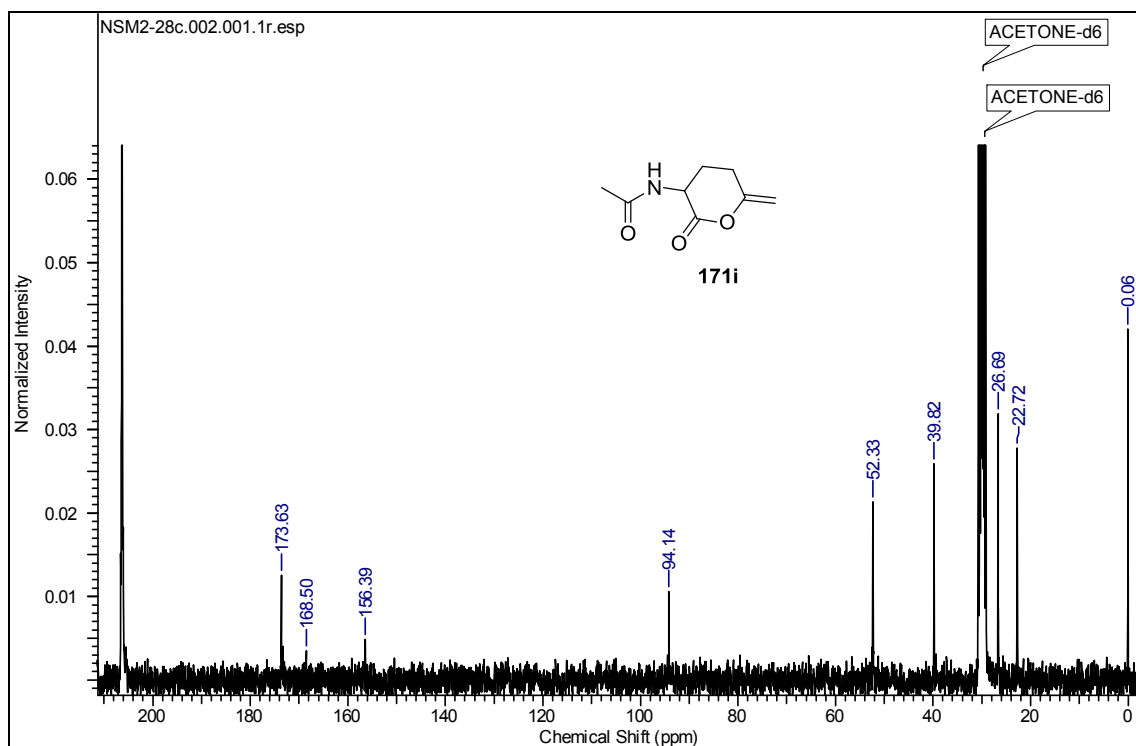
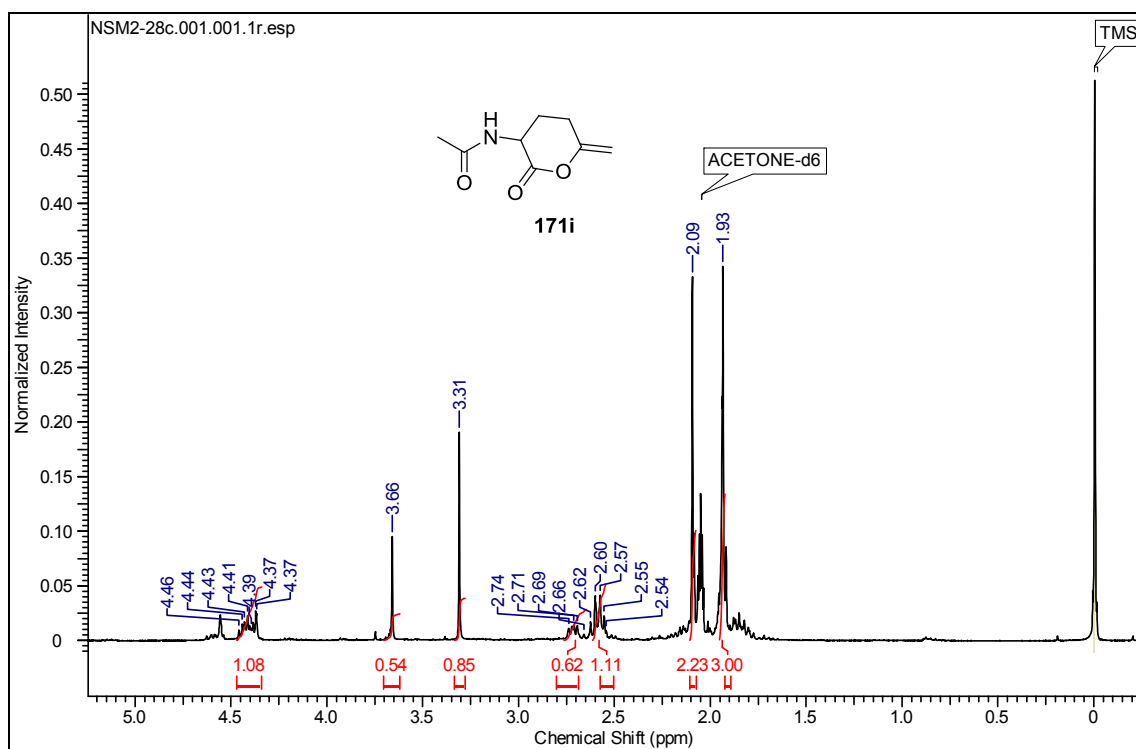
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) del compuesto 171g



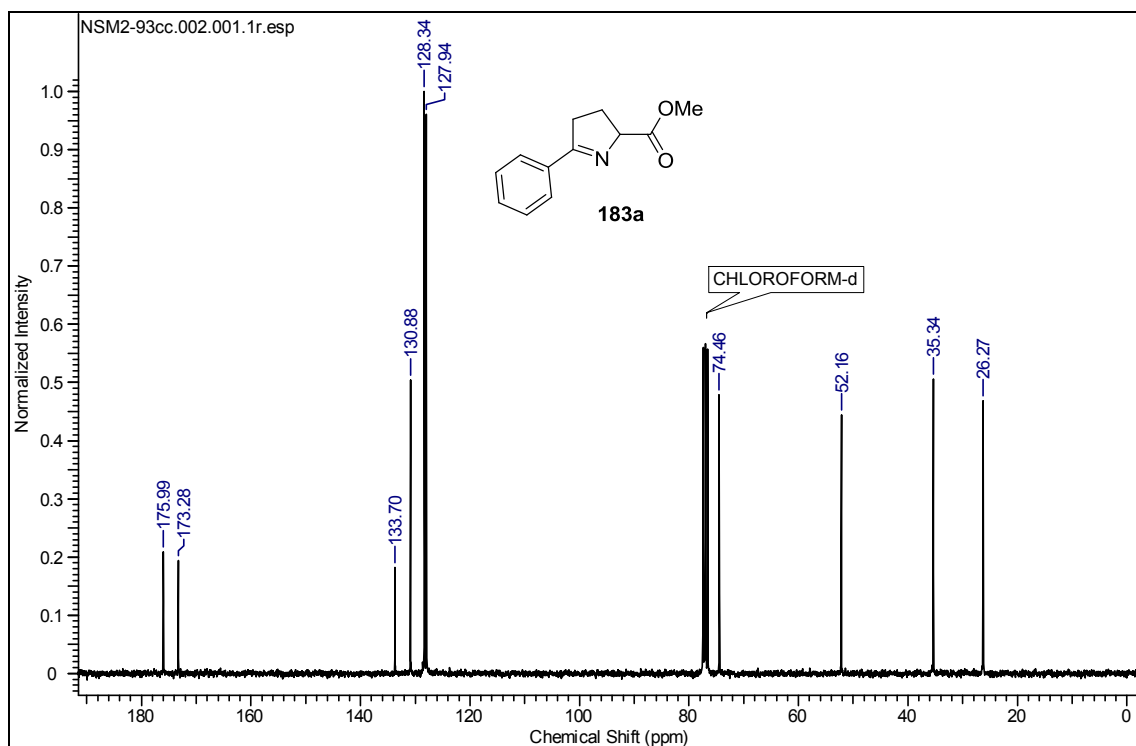
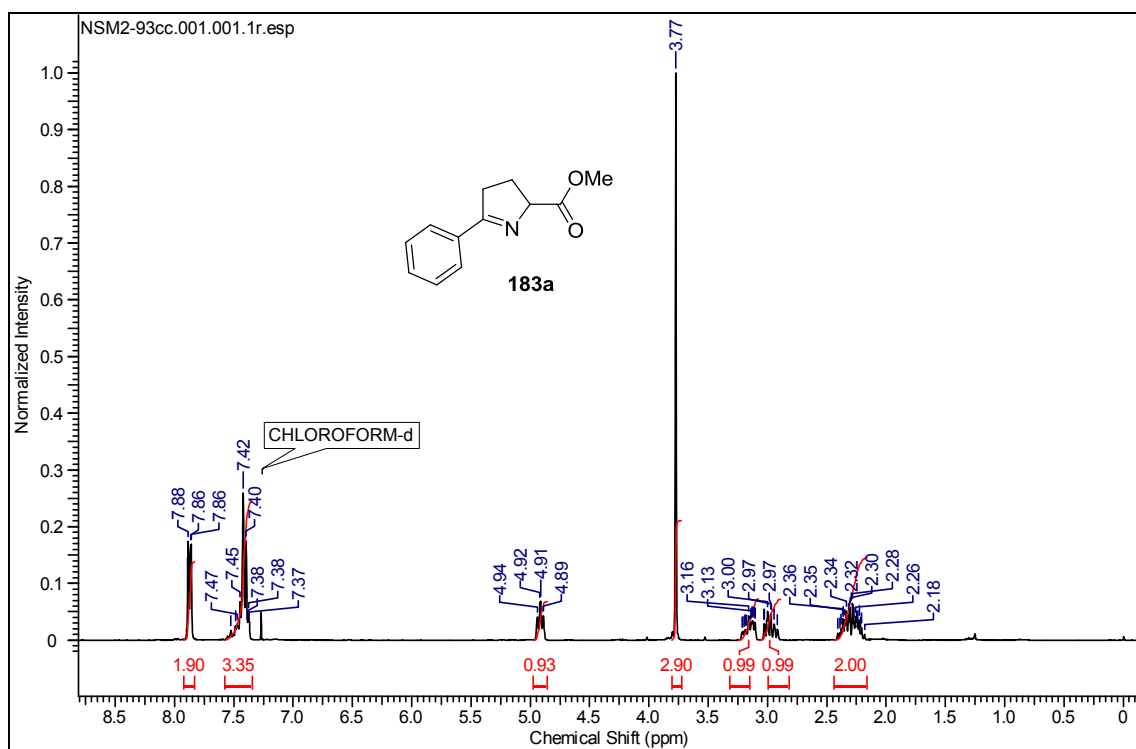
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) del compuesto 171h



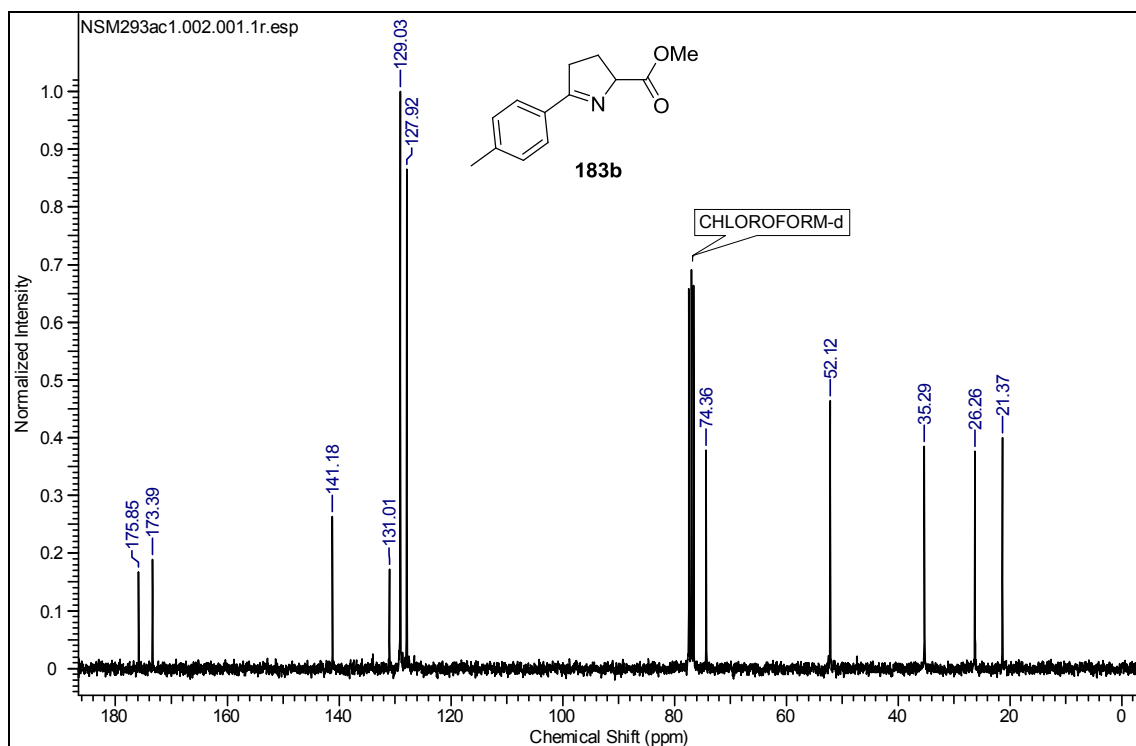
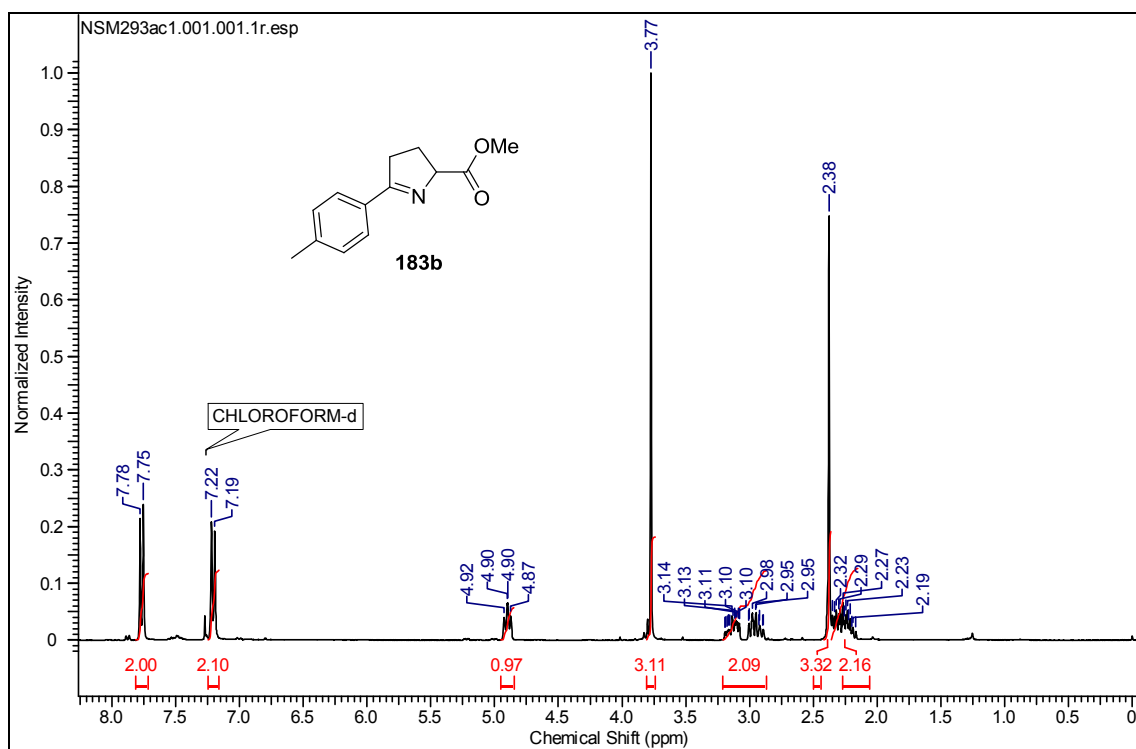
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) del compuesto 171i



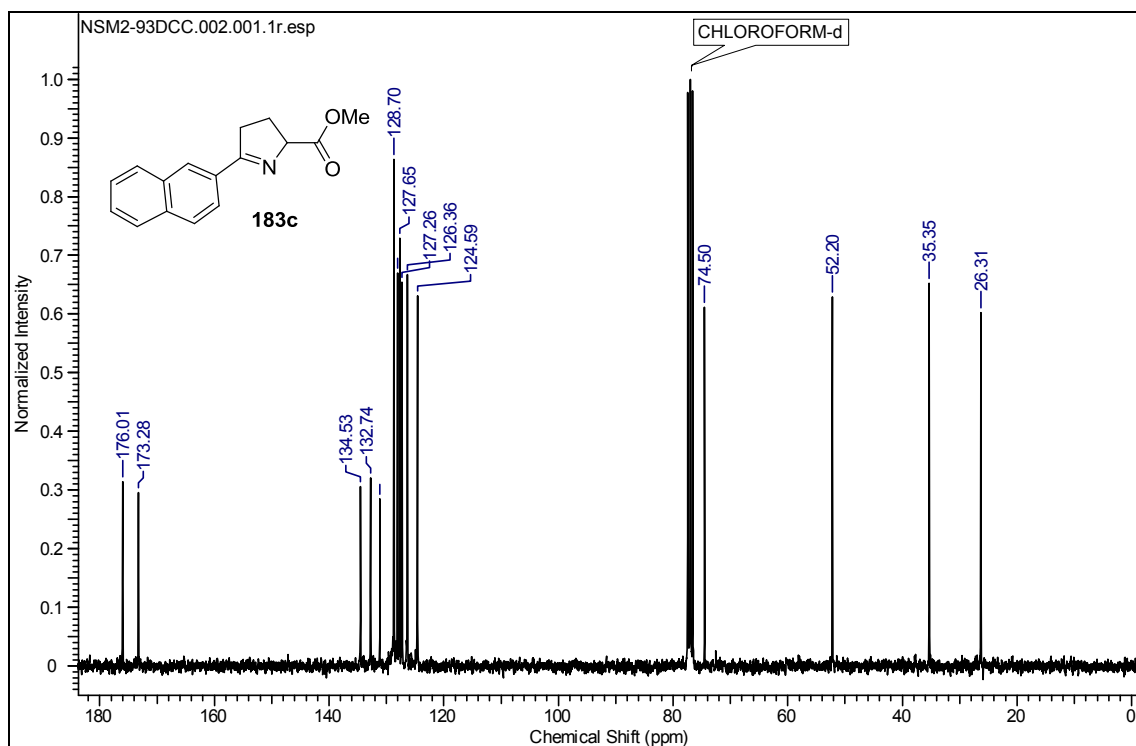
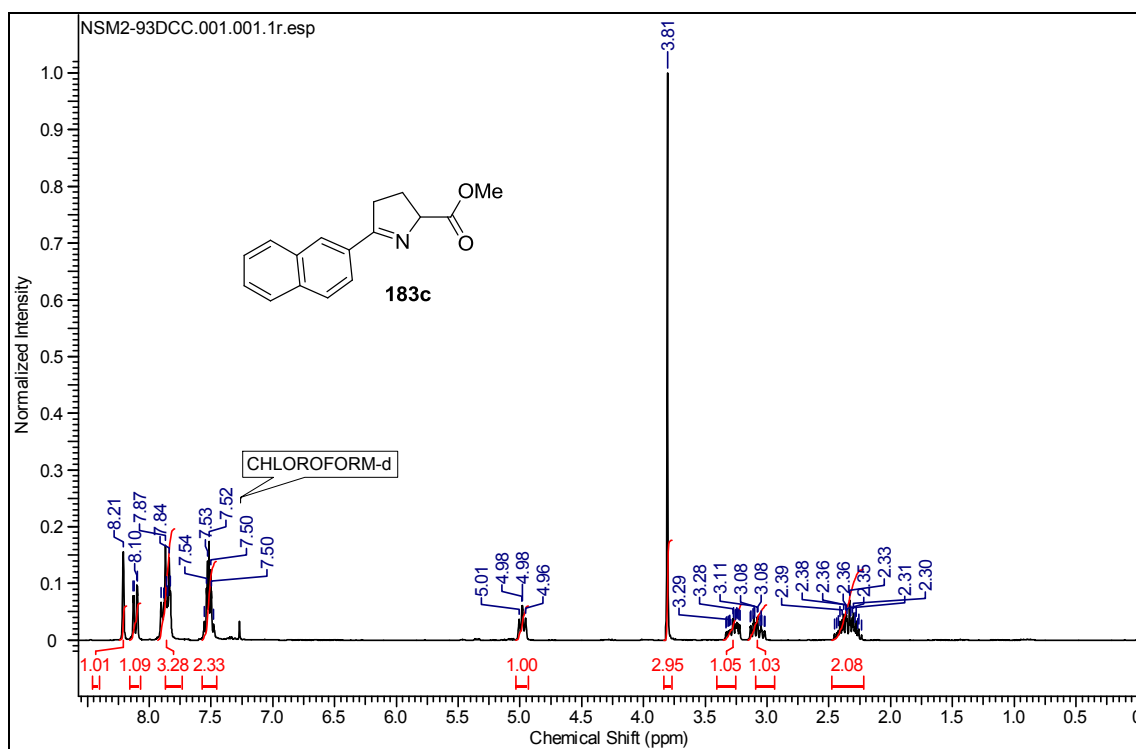
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 183a



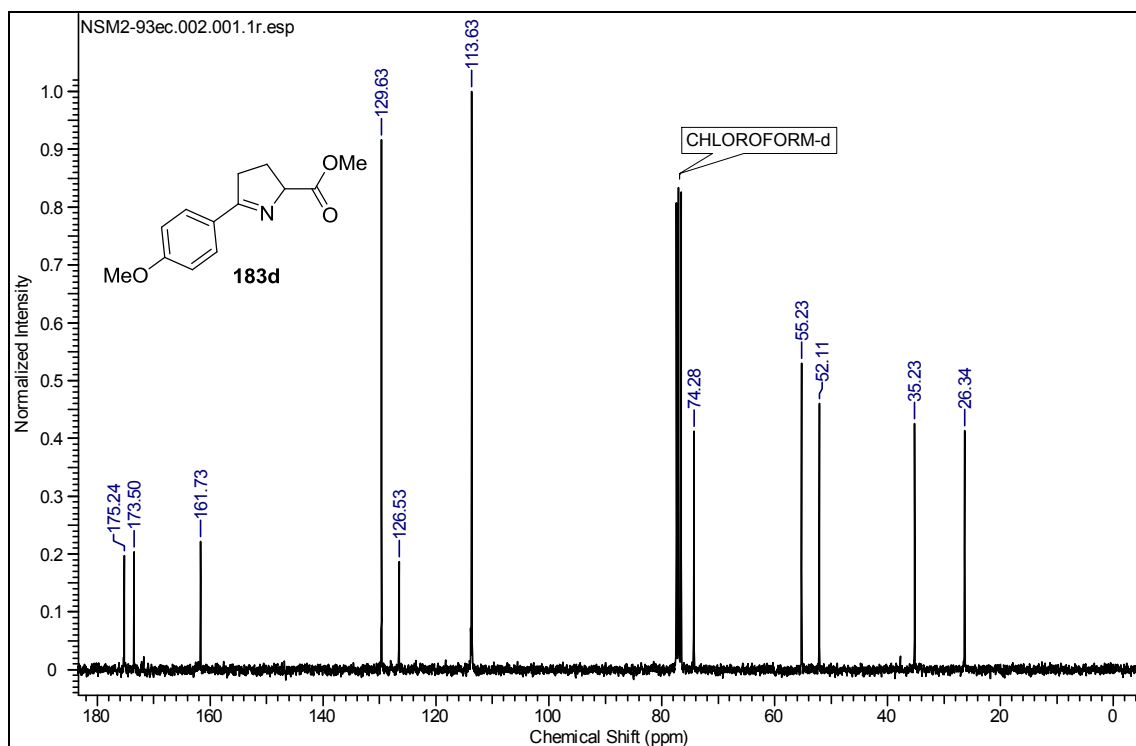
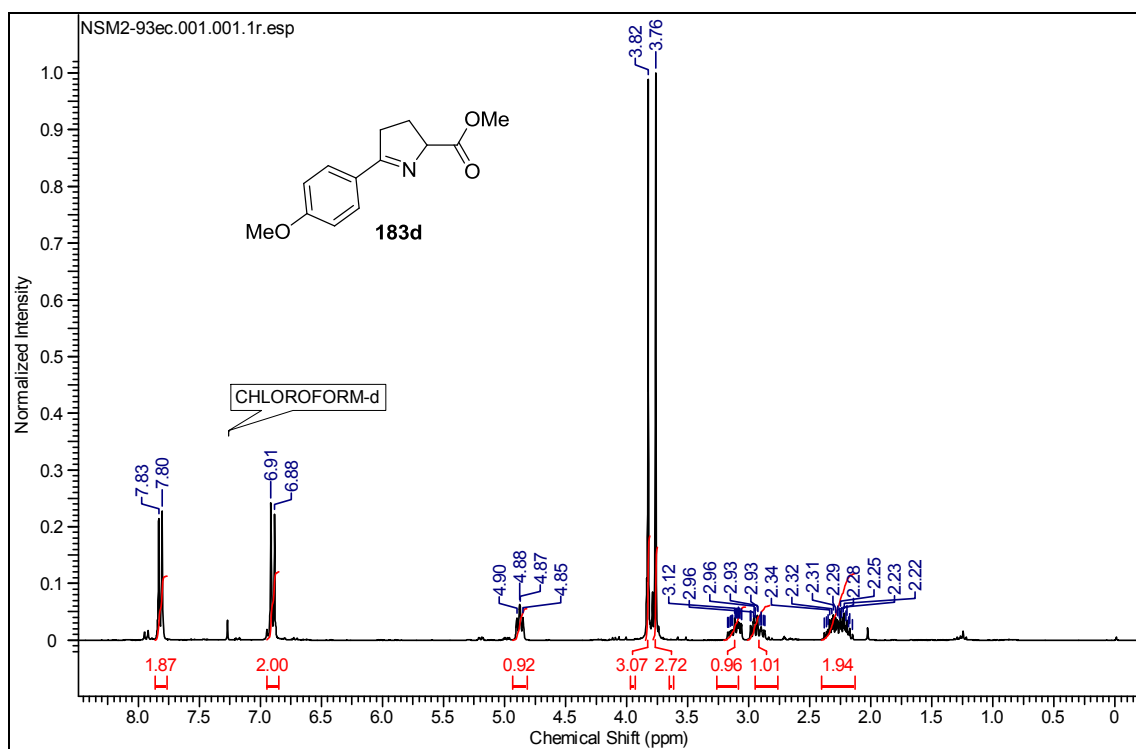
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 183b



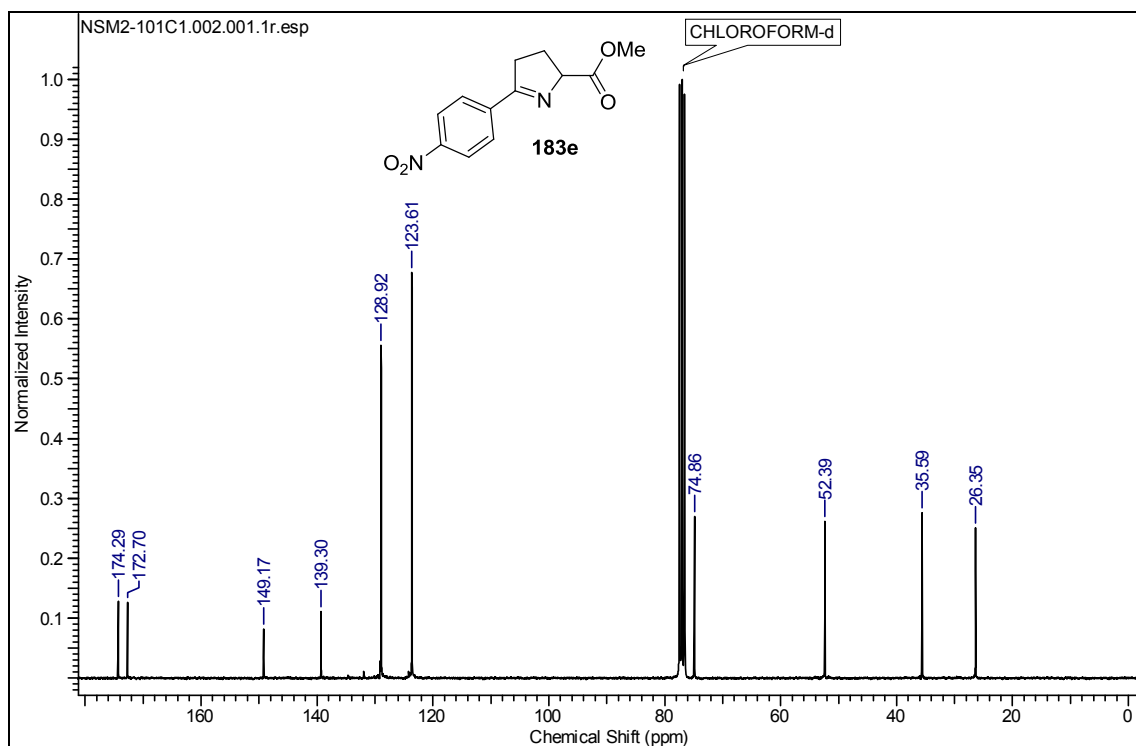
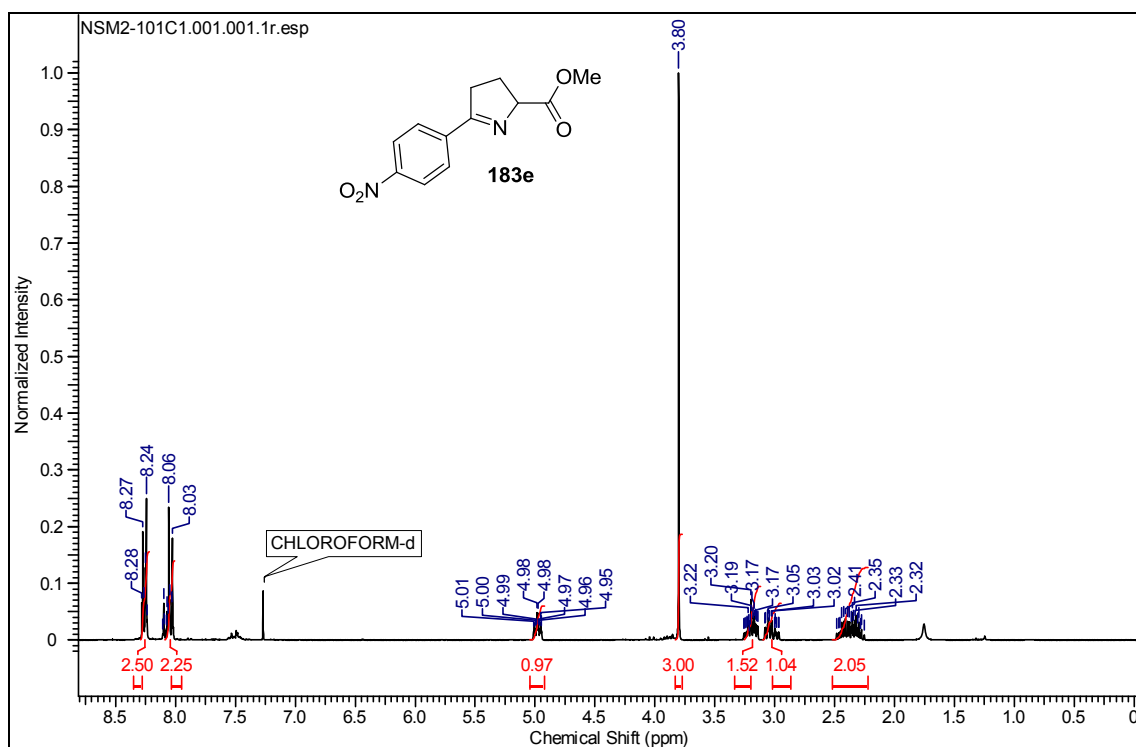
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 183c



RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 183d

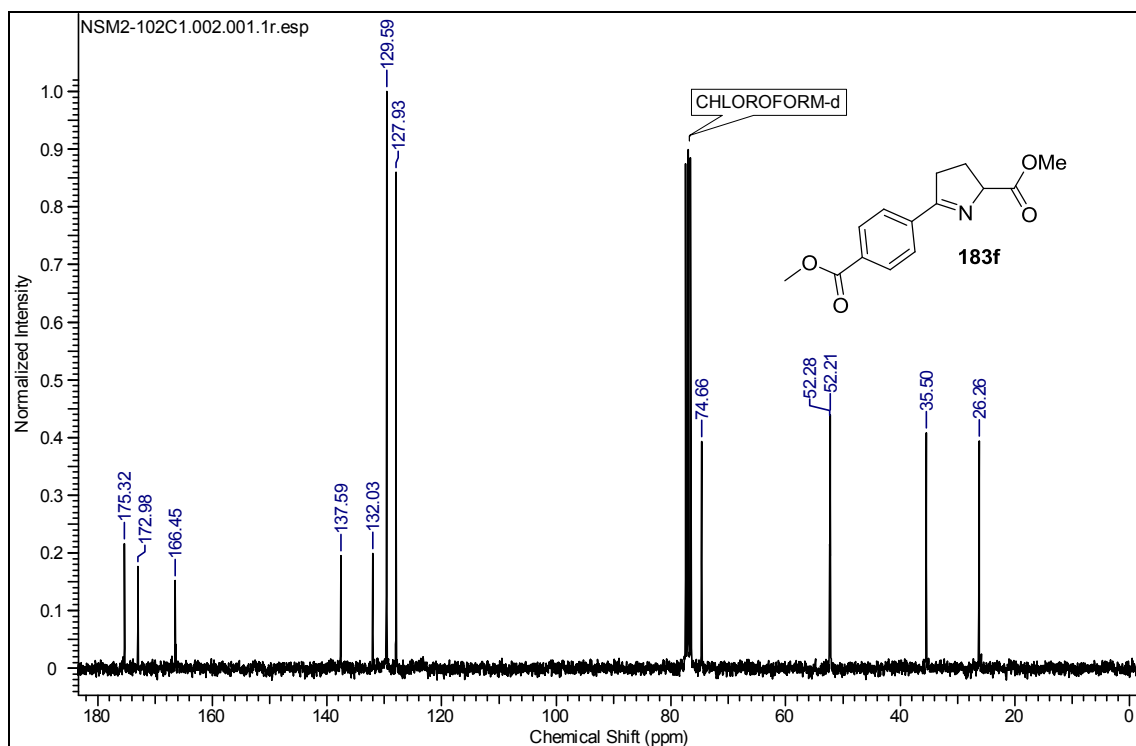
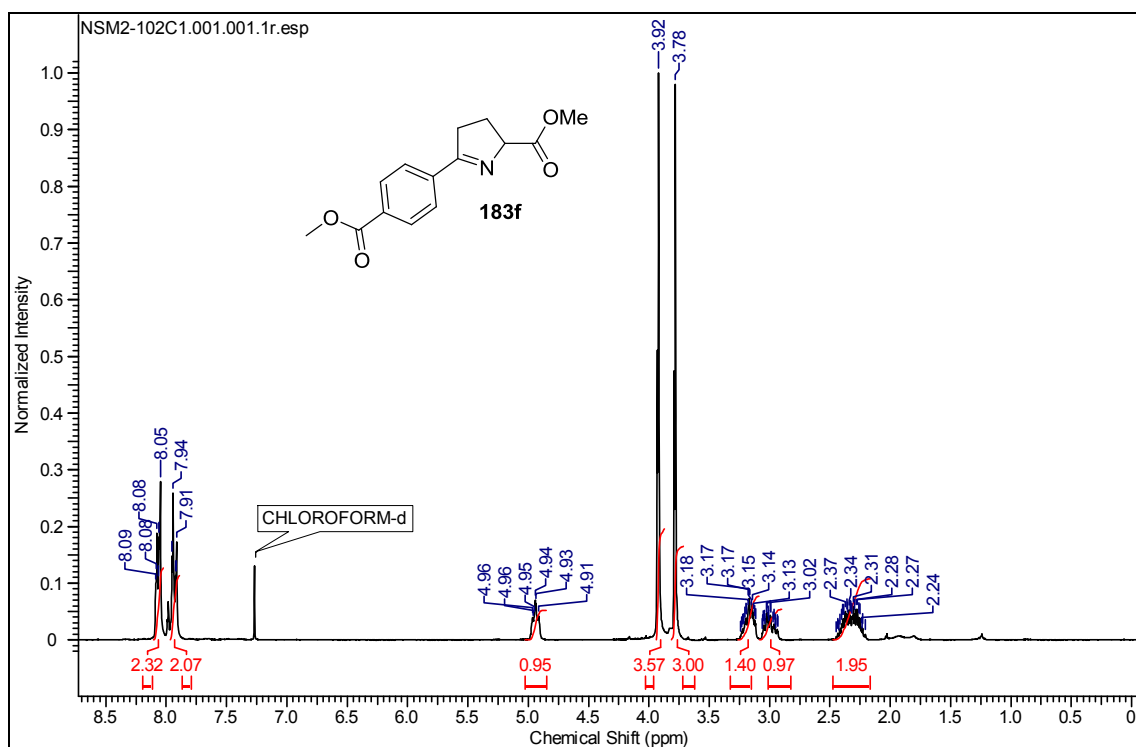


RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **183e**

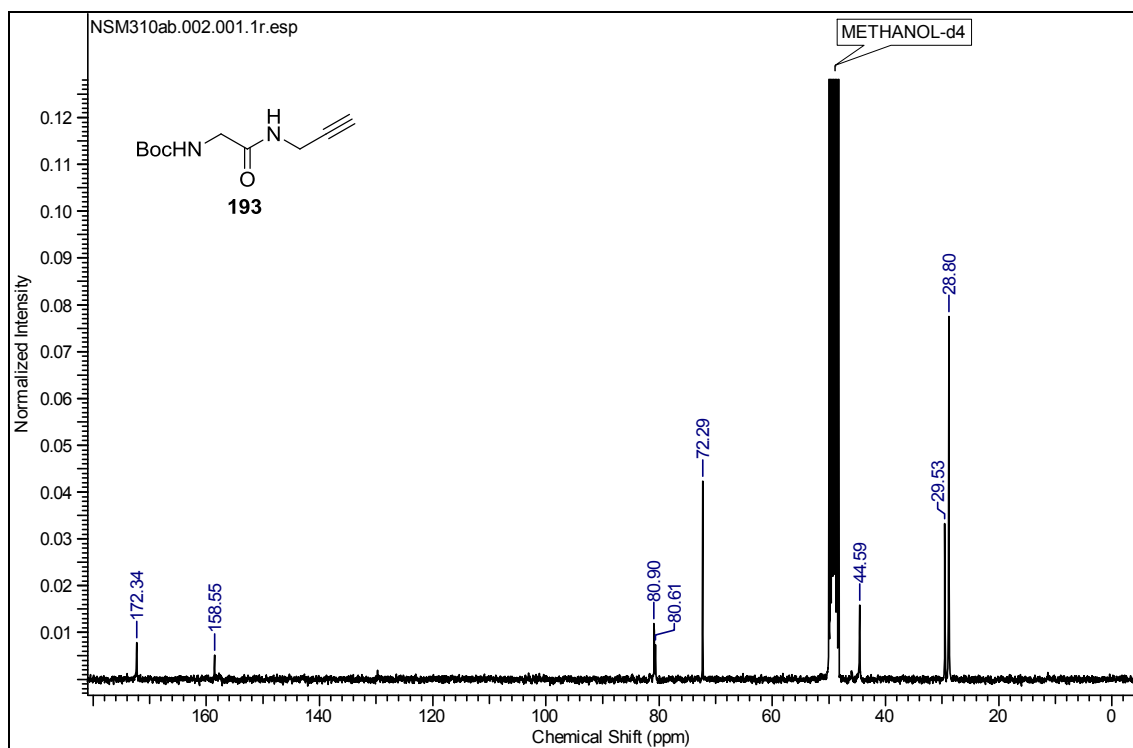
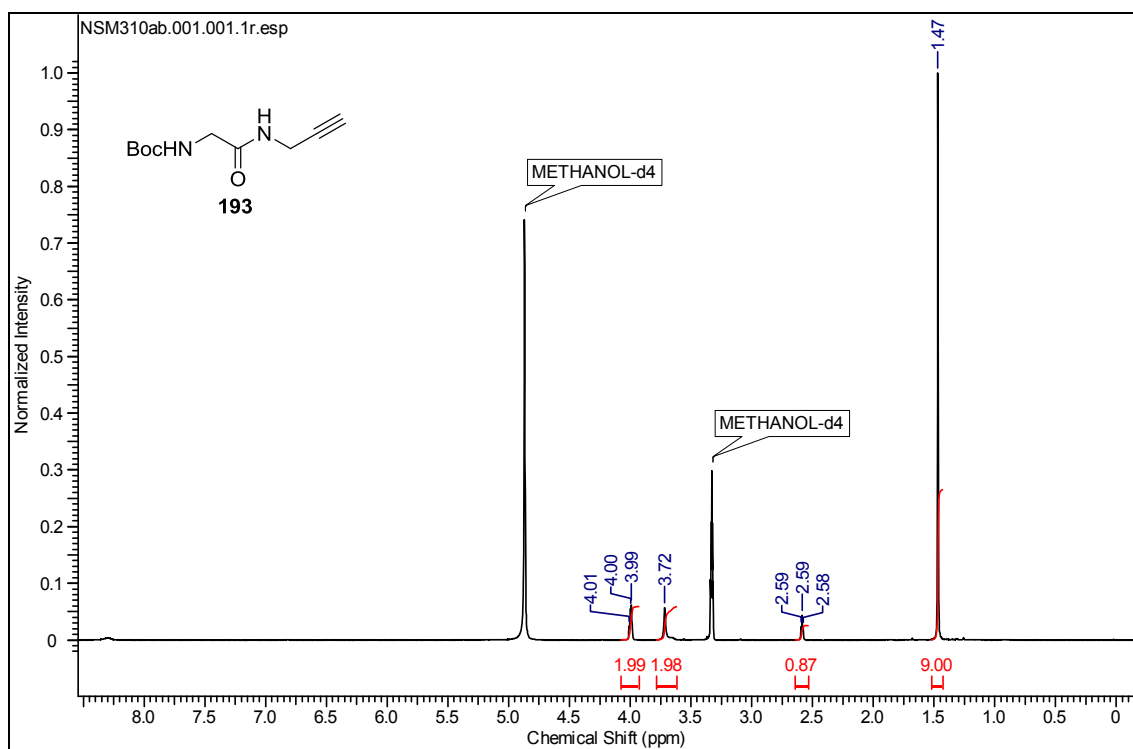




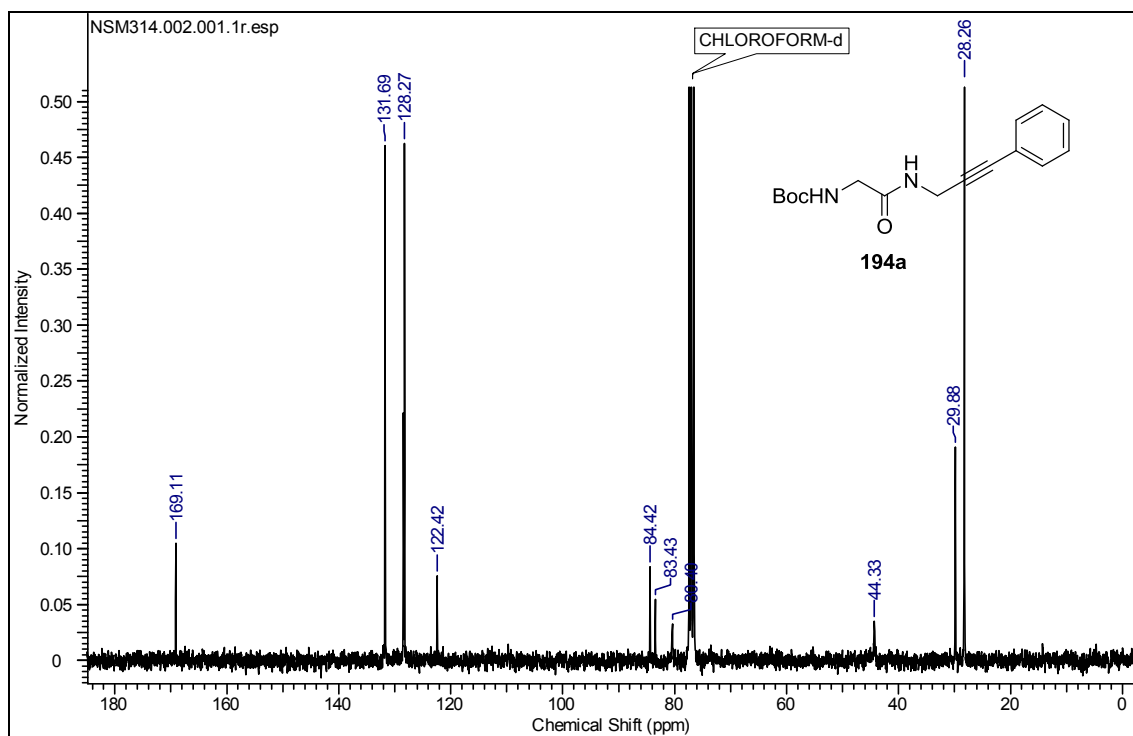
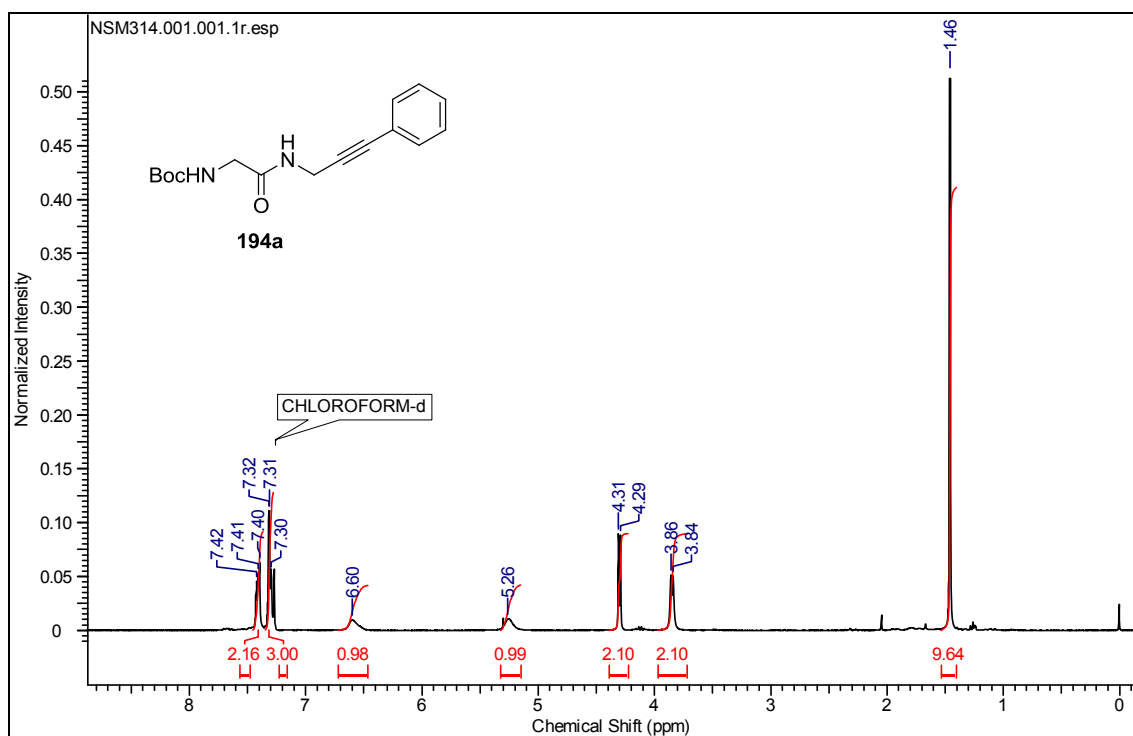
# RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 183f



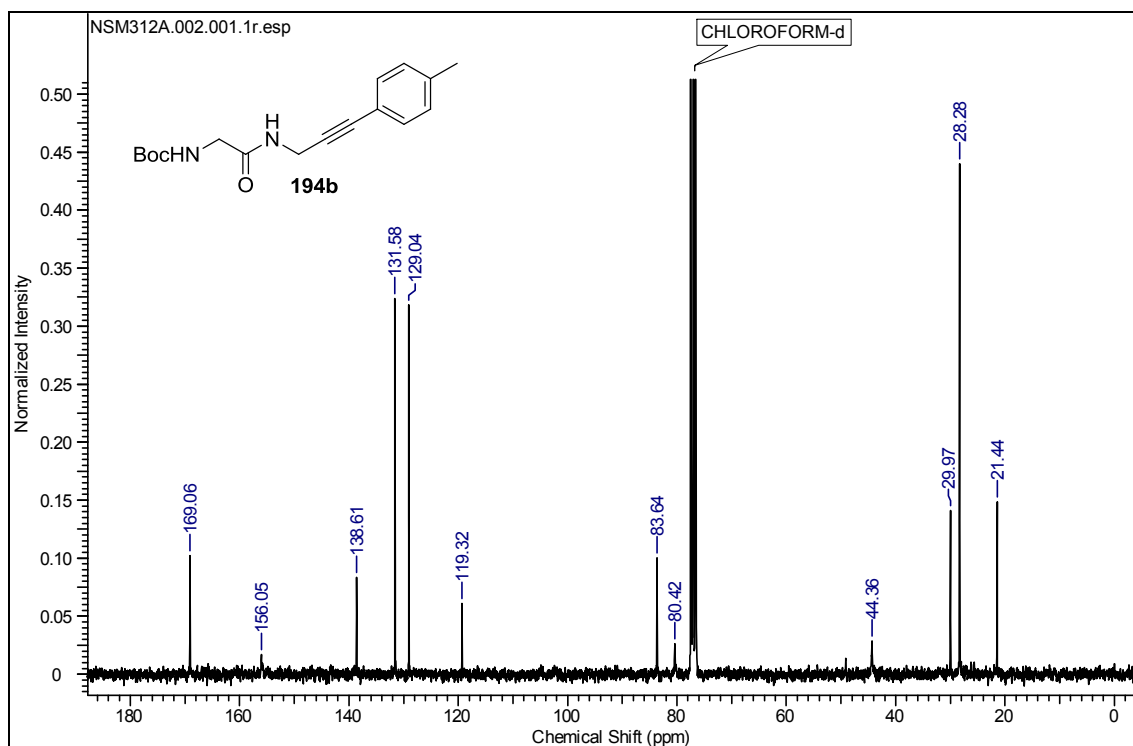
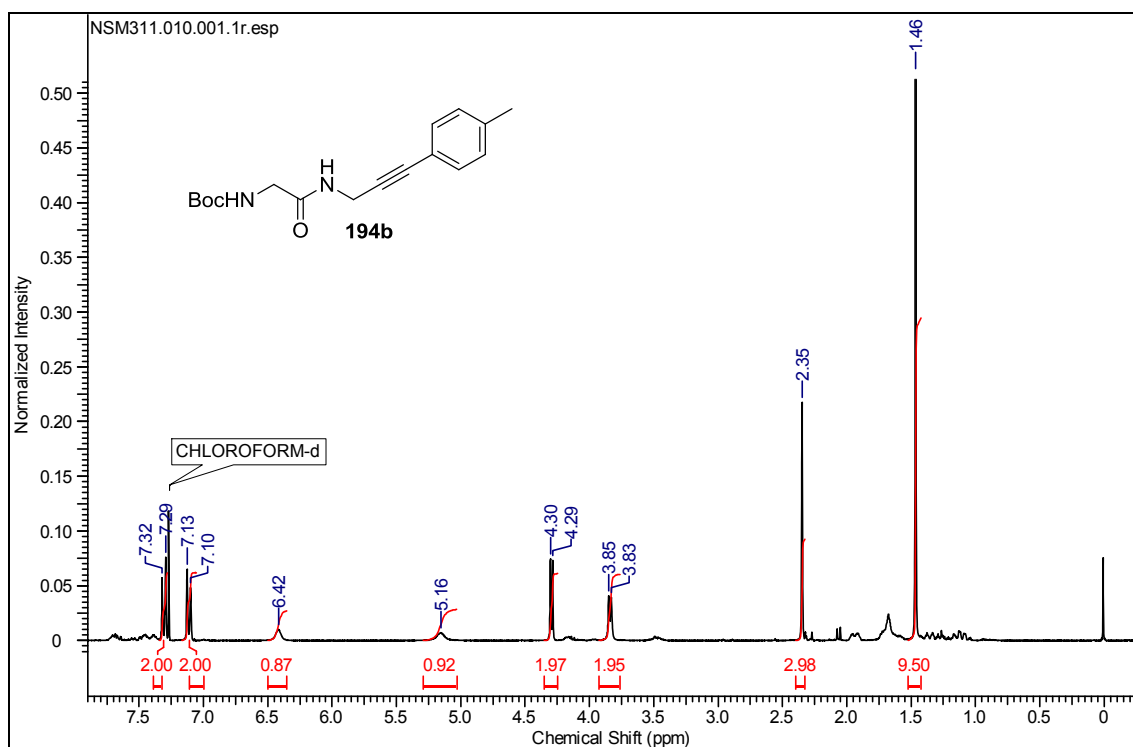
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) del compuesto 193



RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 194a

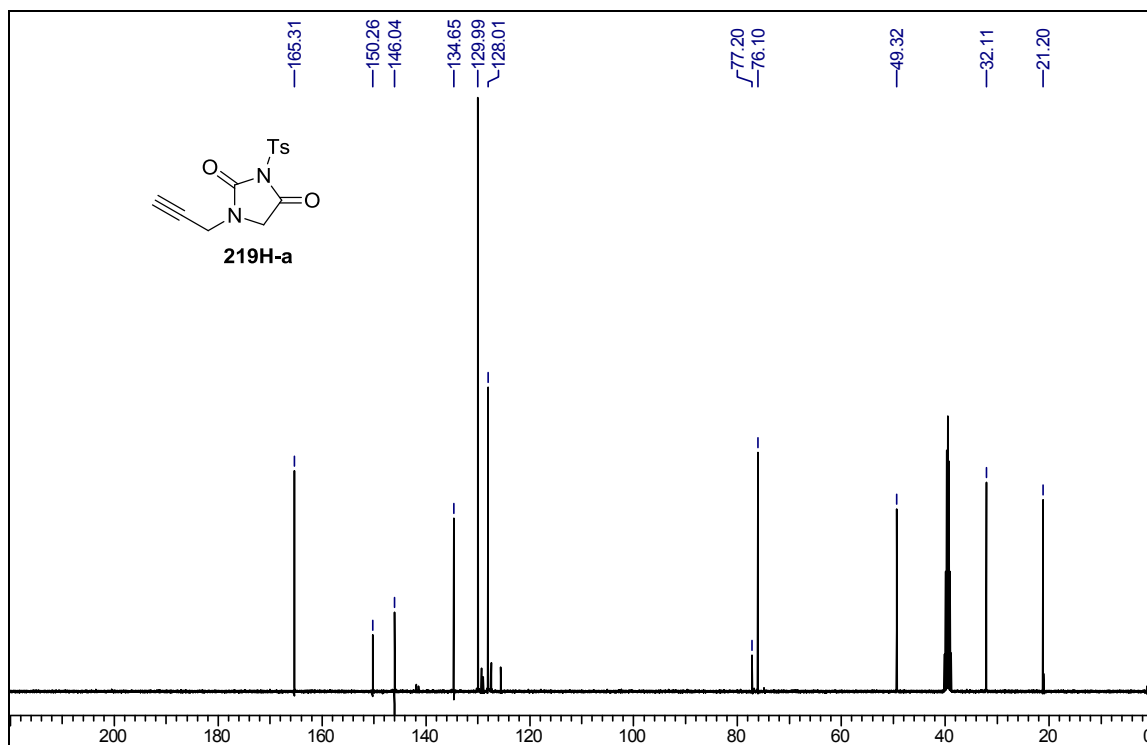
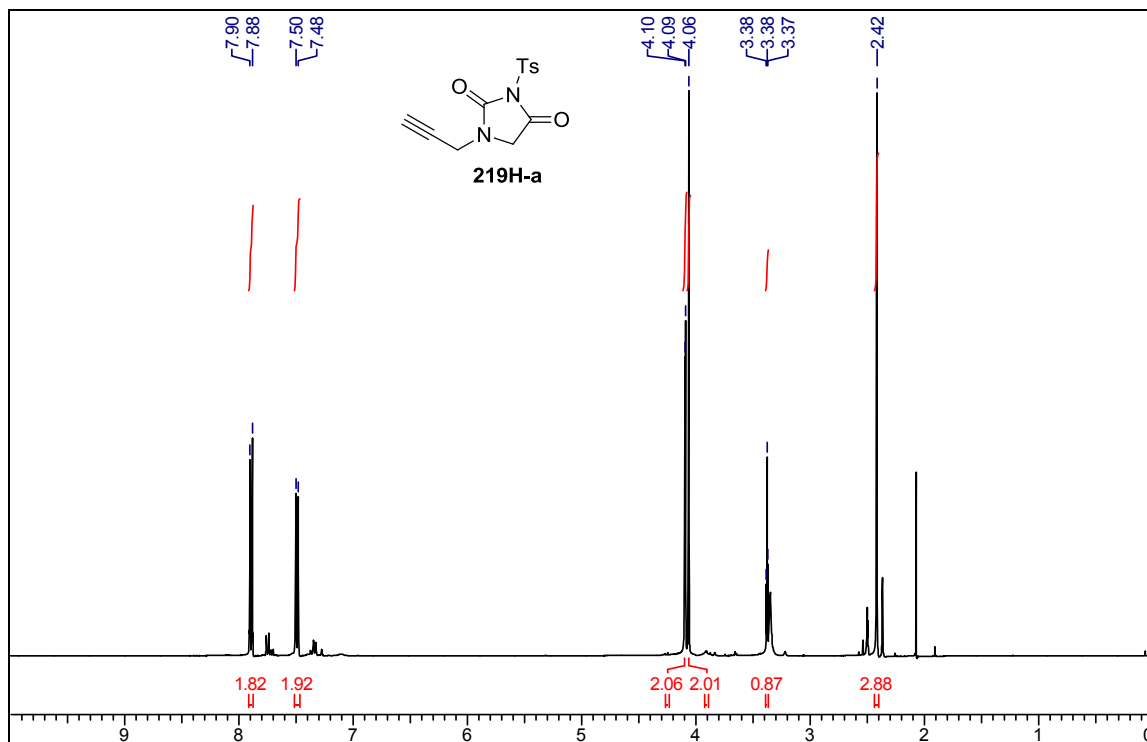


RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 194b

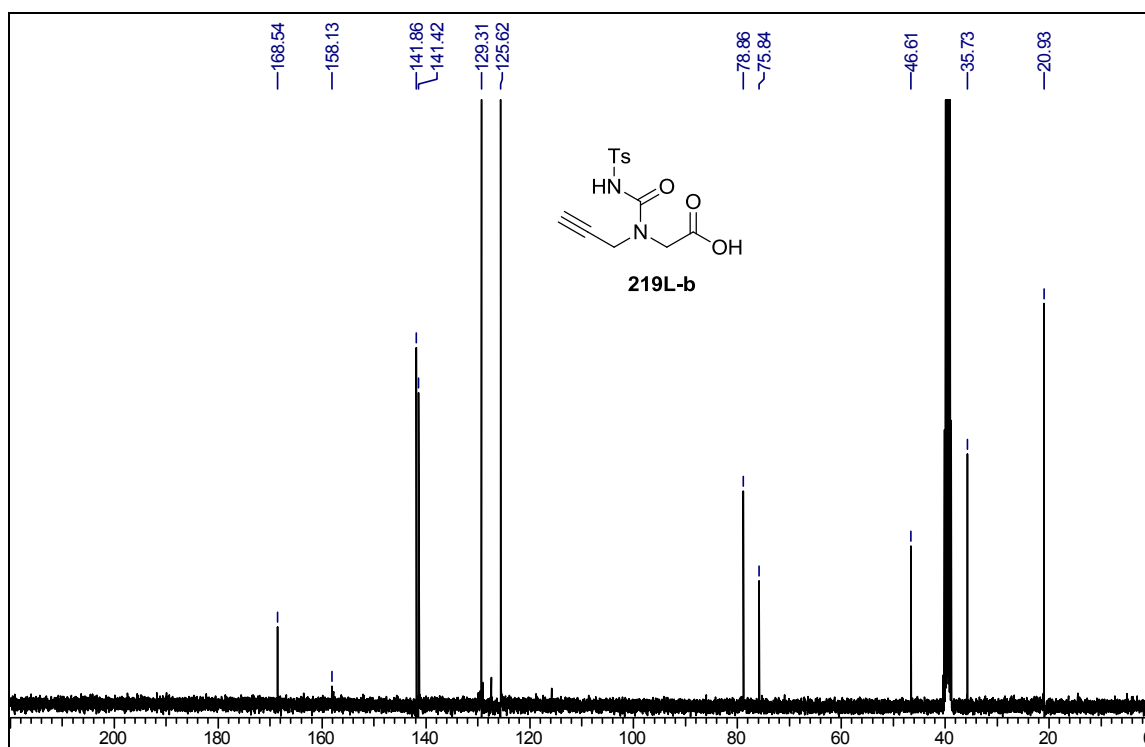
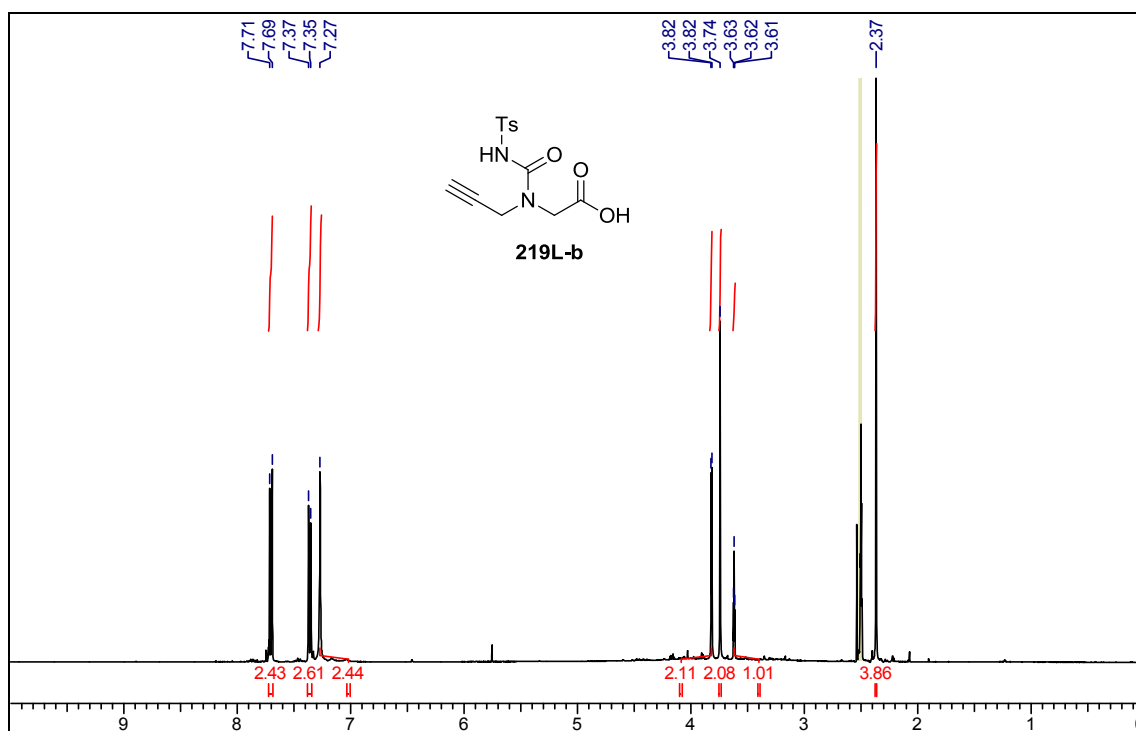


### 5.6.2. Espectros RMN e IR de los compuestos del capítulo N°3:

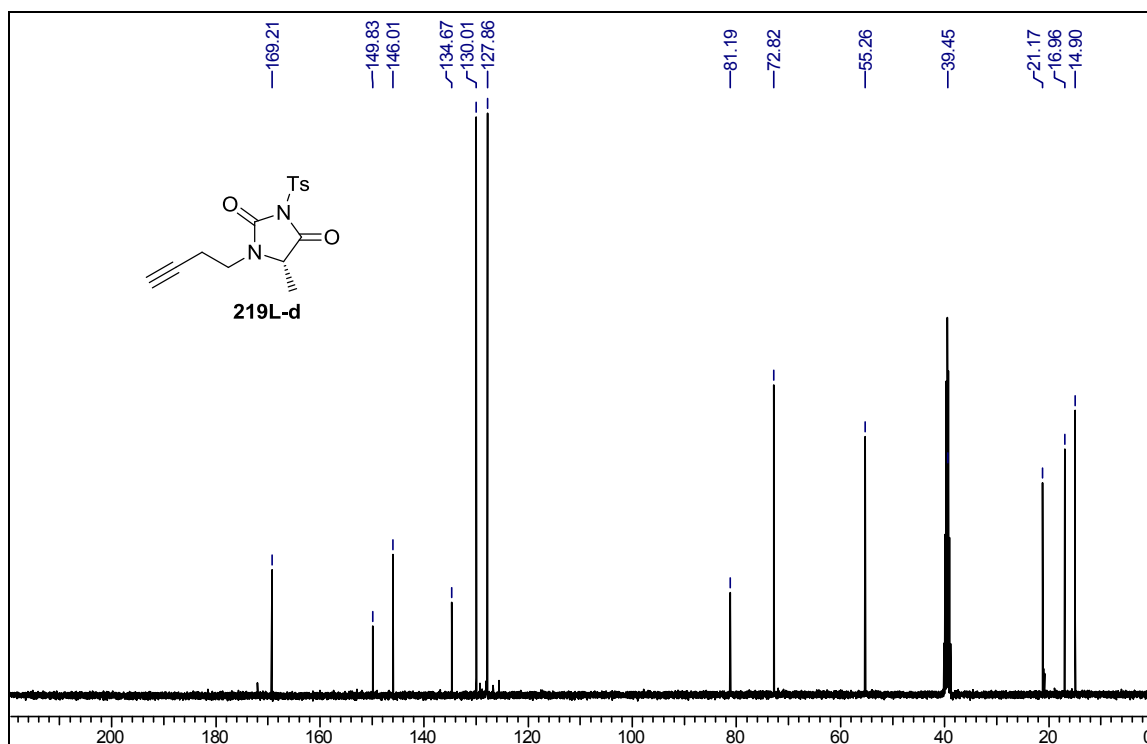
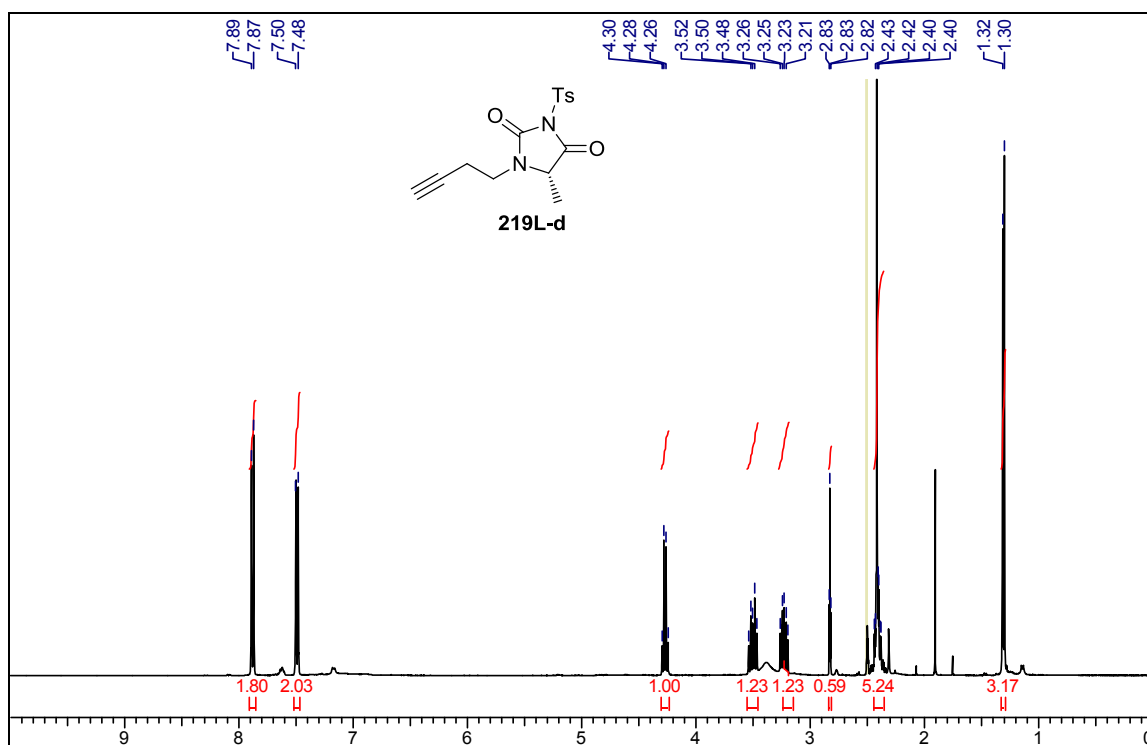
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 219H-a



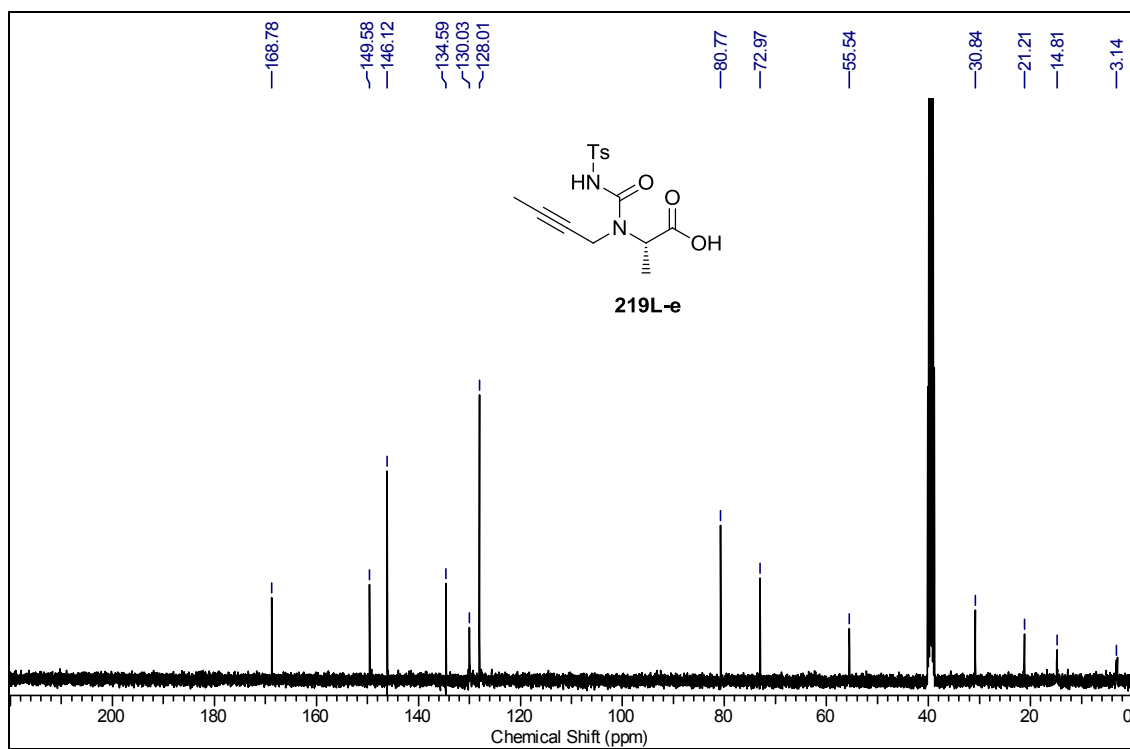
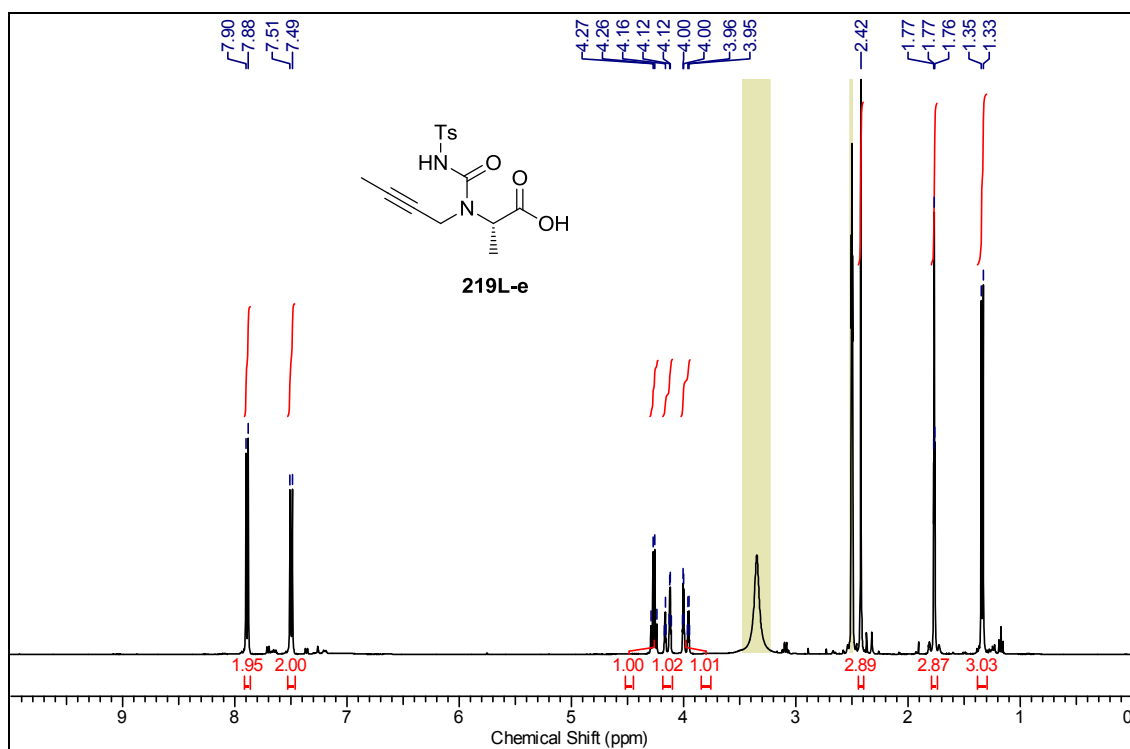
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 219L-b



RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 219L-d

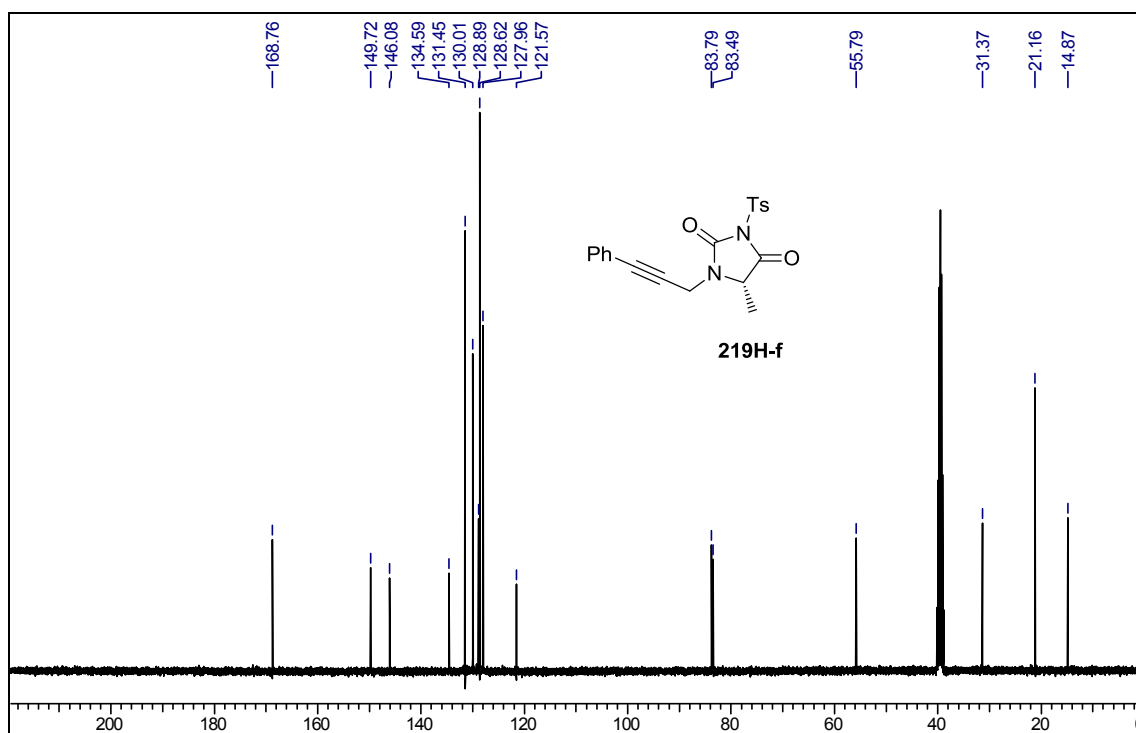
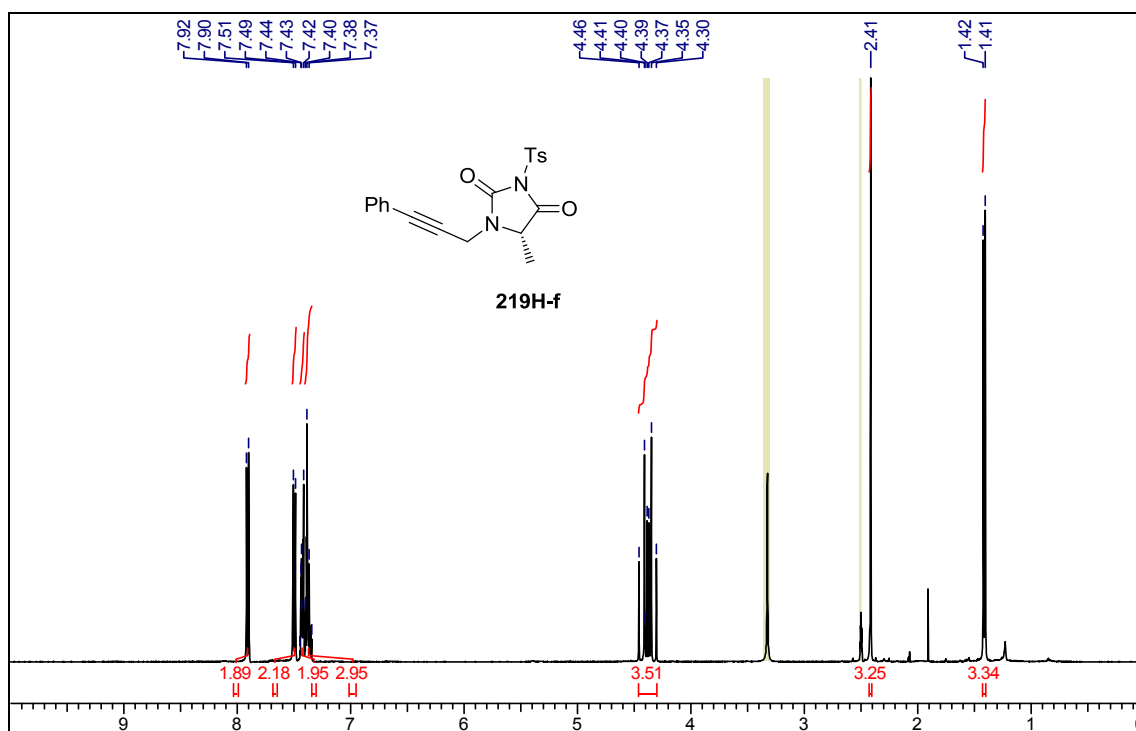


RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ) del compuesto 219L-e

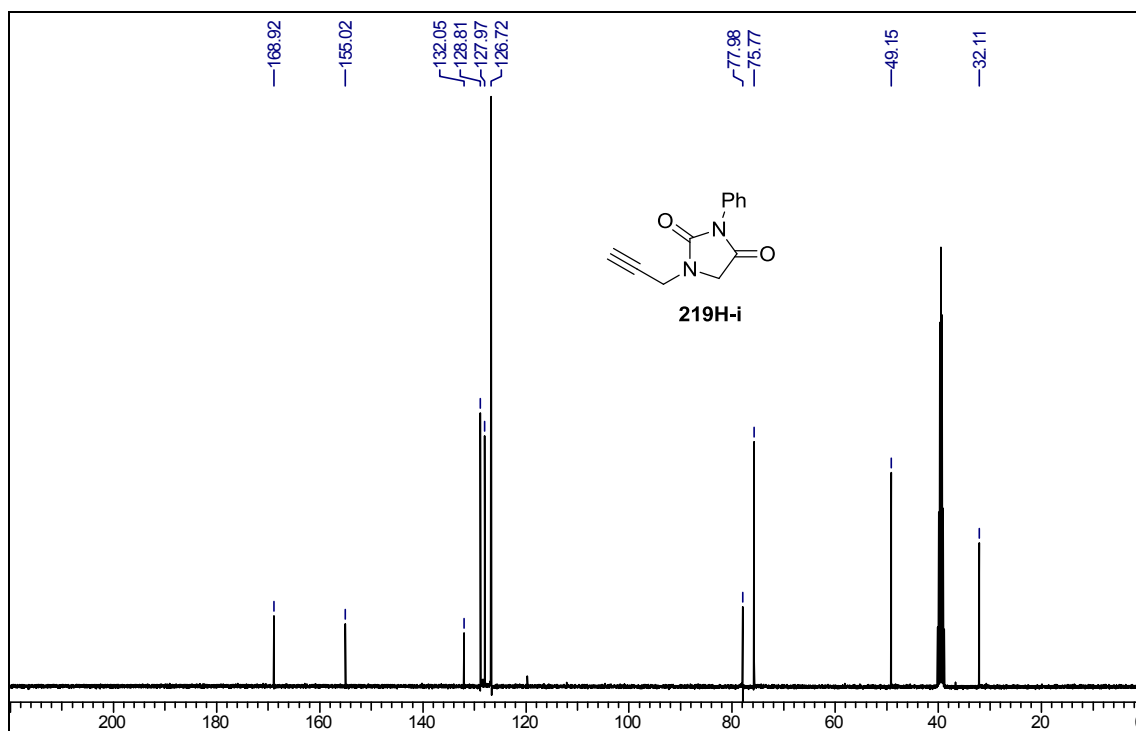
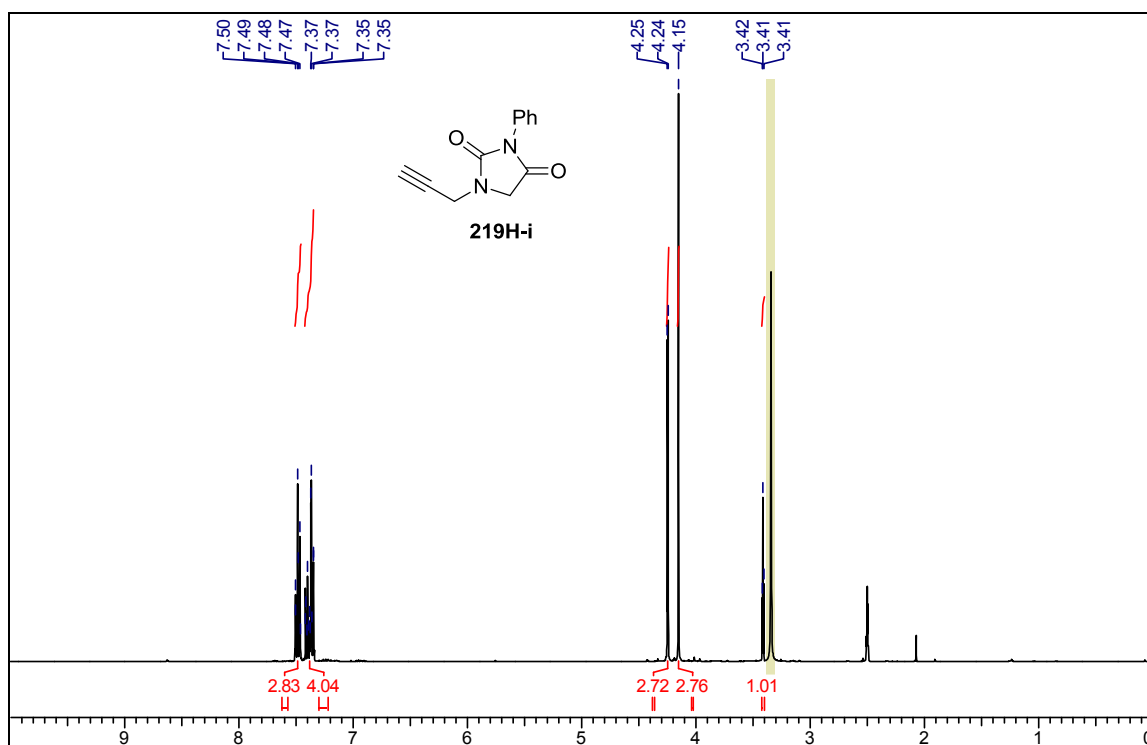




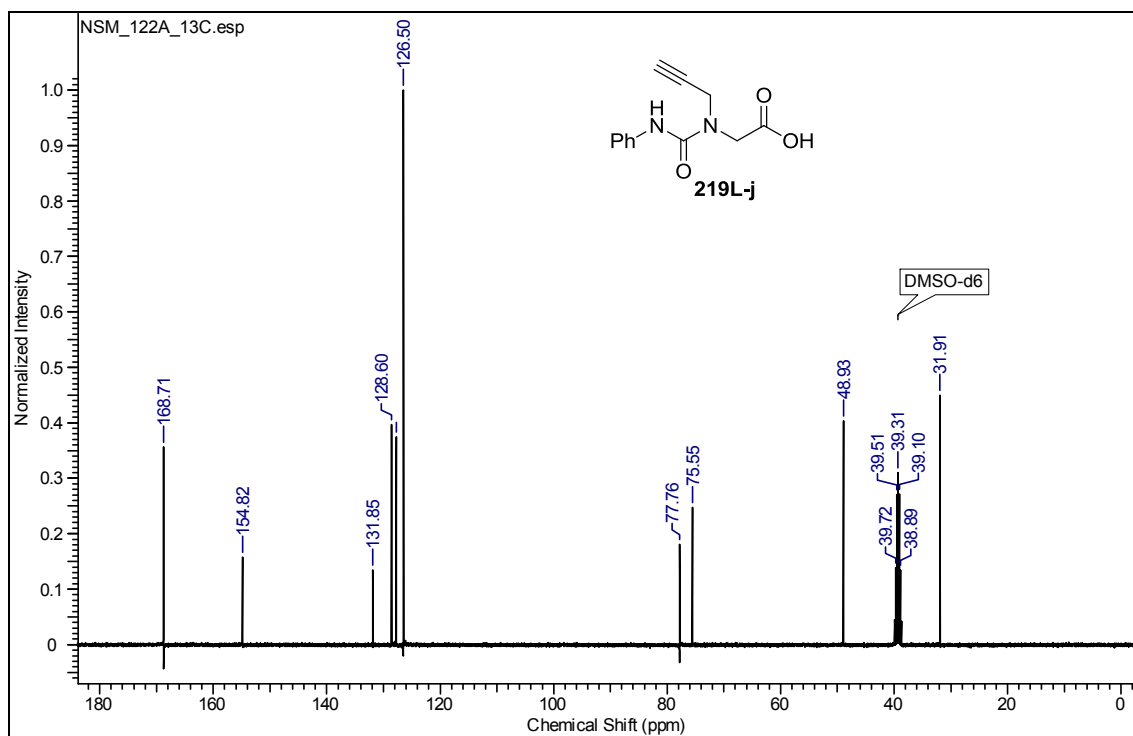
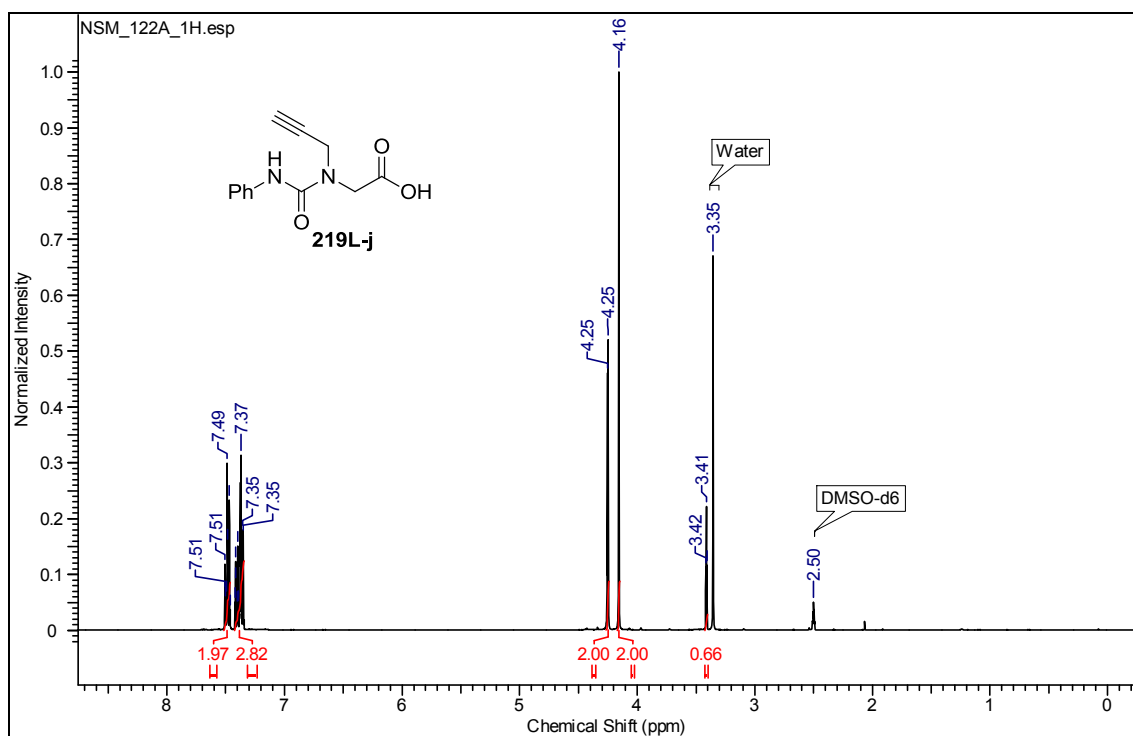
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 219H-f



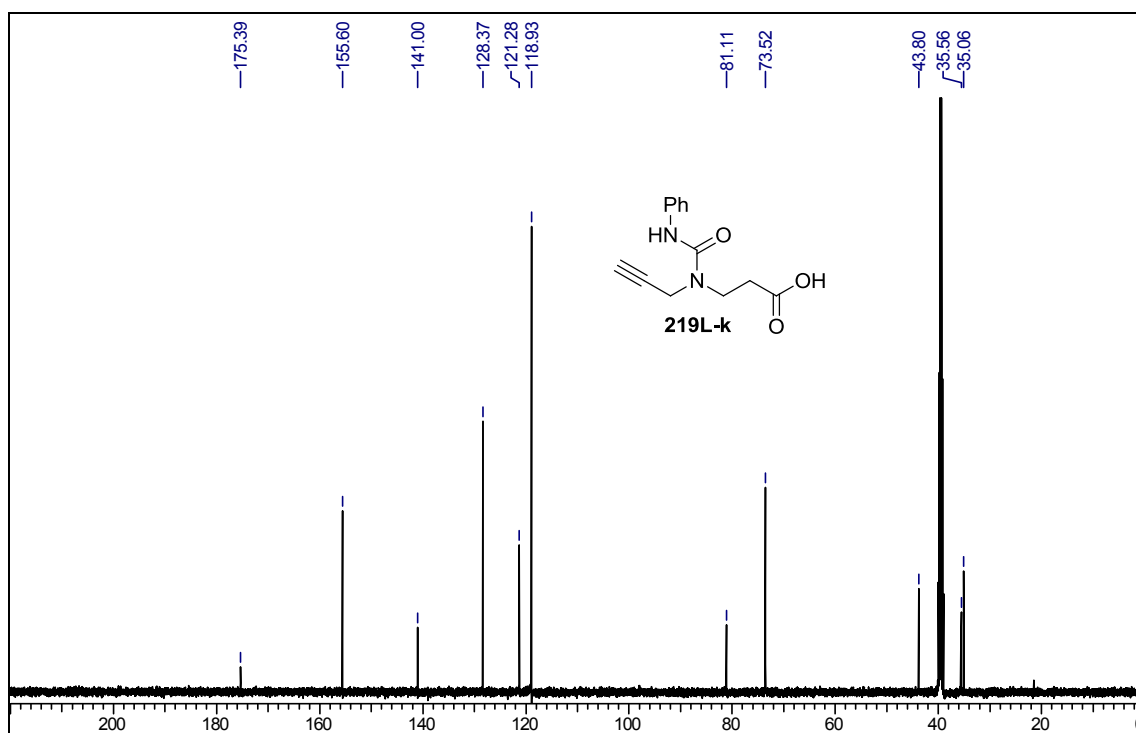
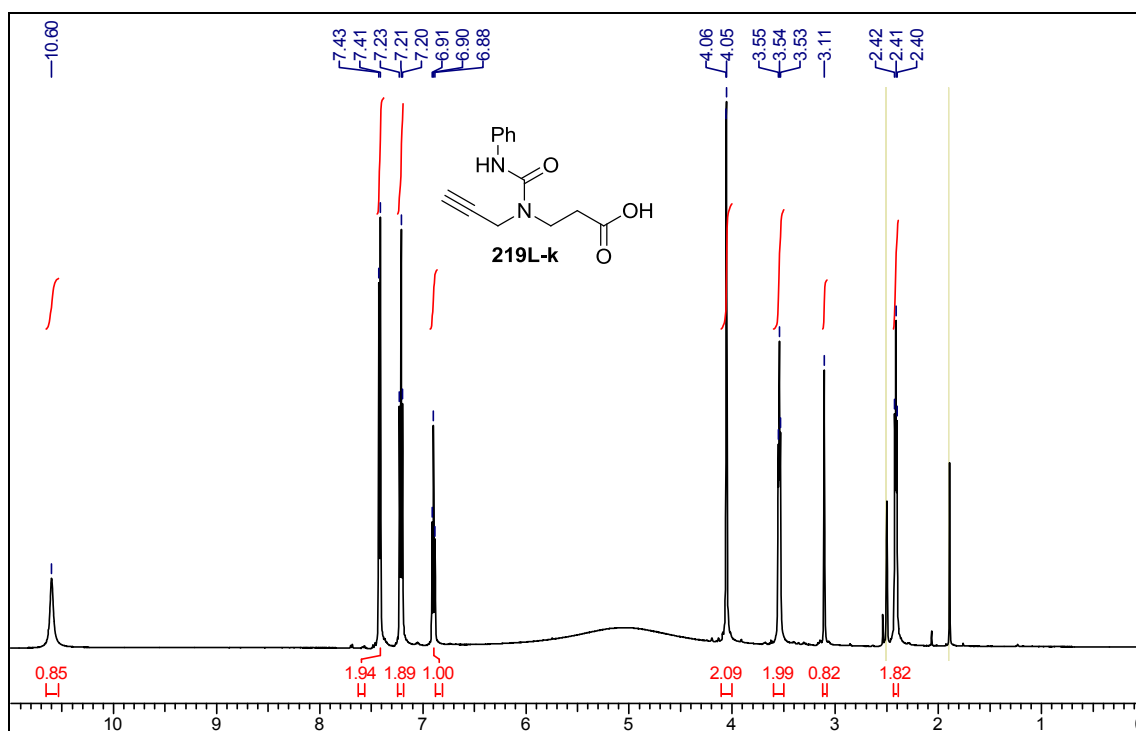
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 219H-i



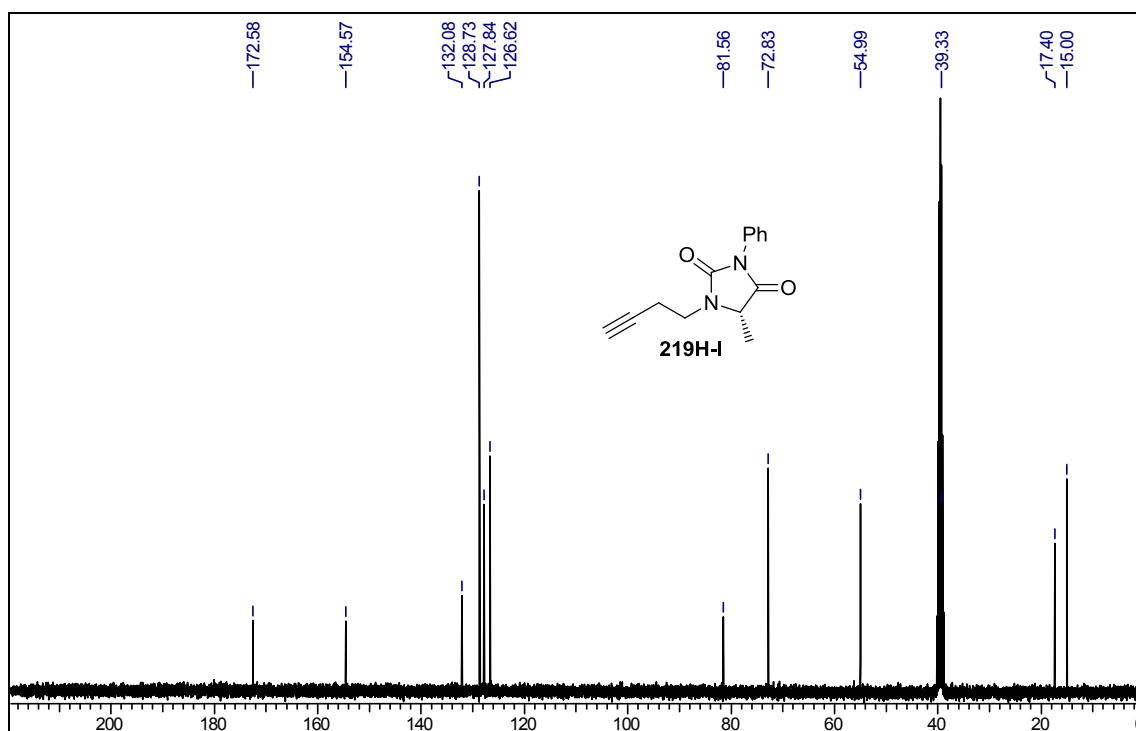
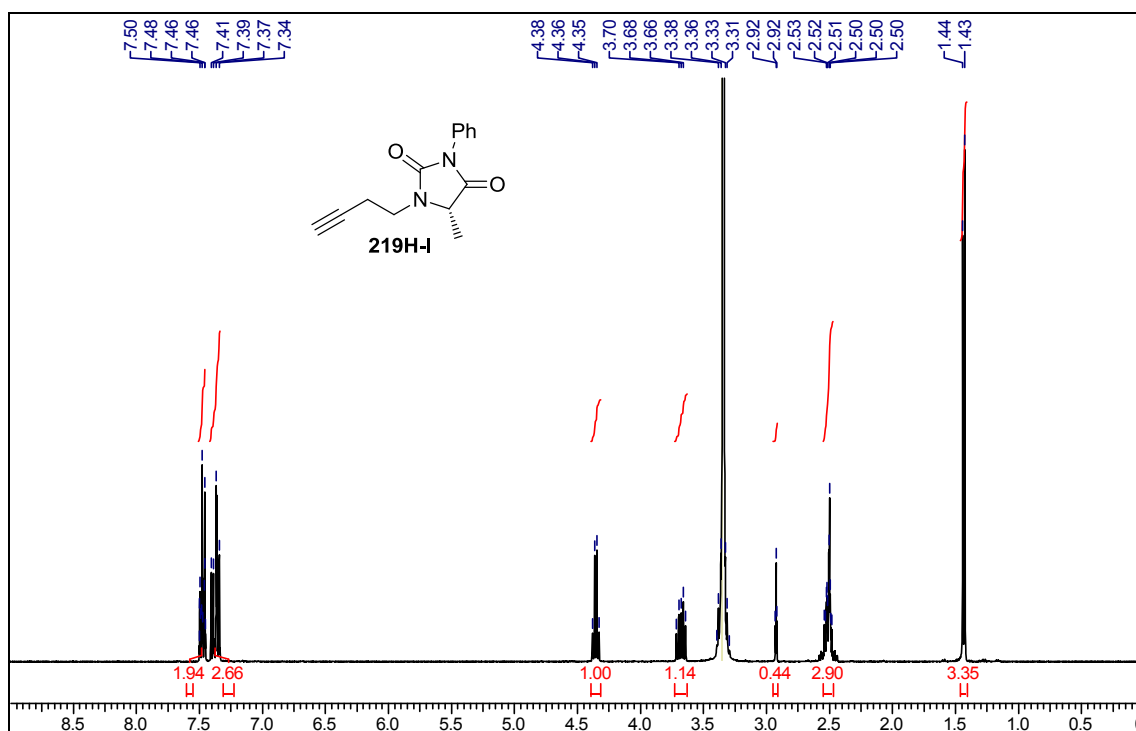
# RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 219L-j



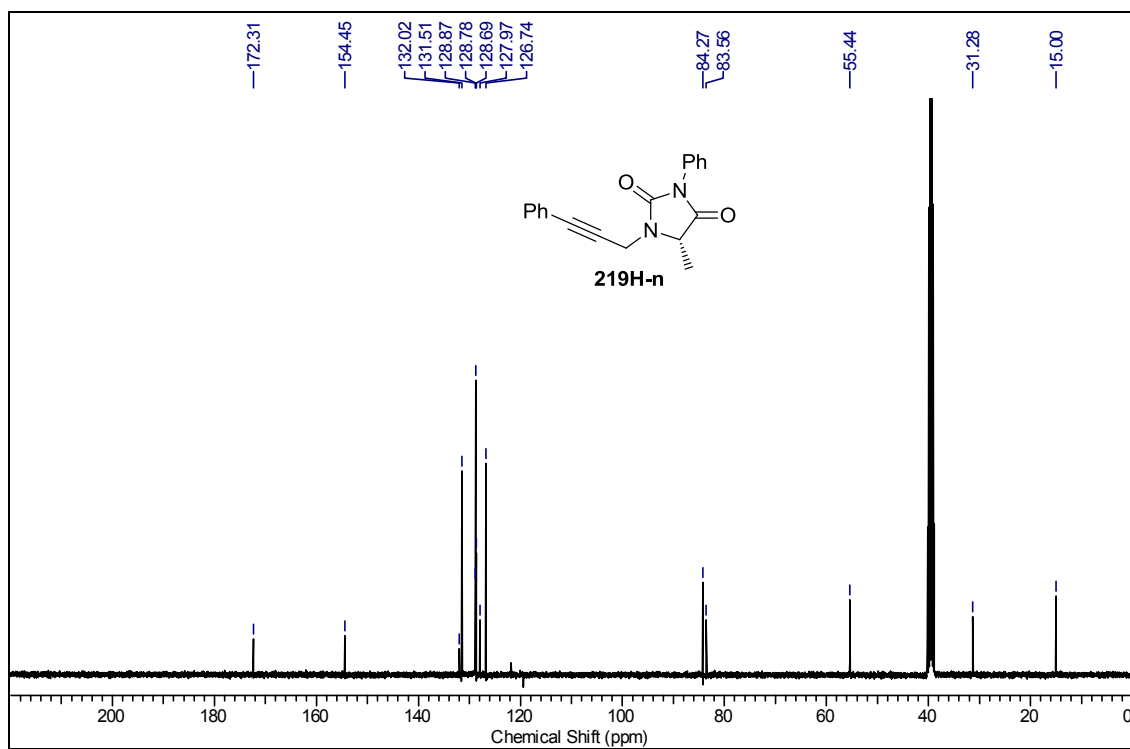
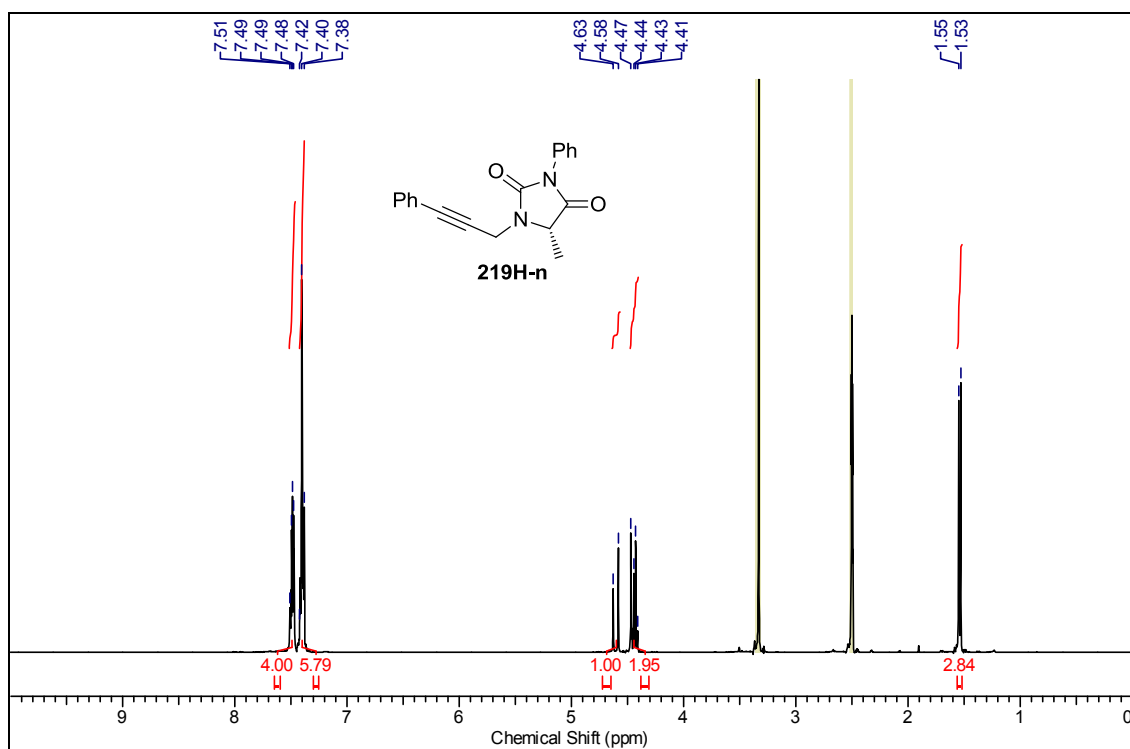
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 219L-k



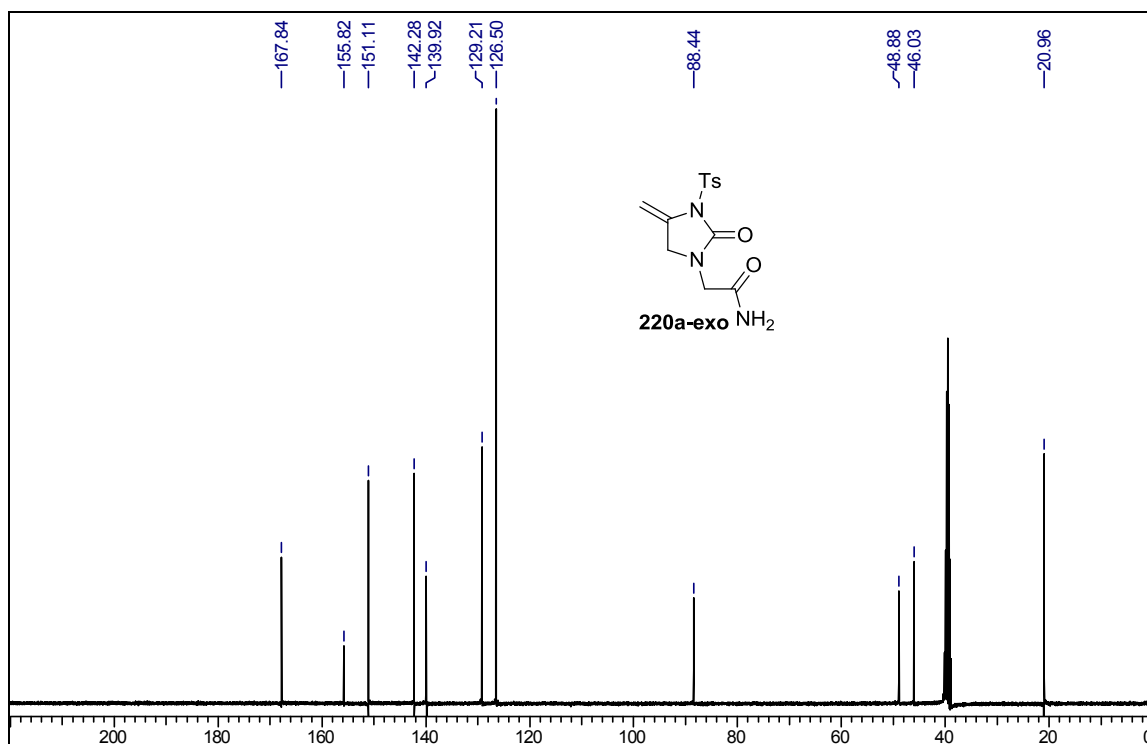
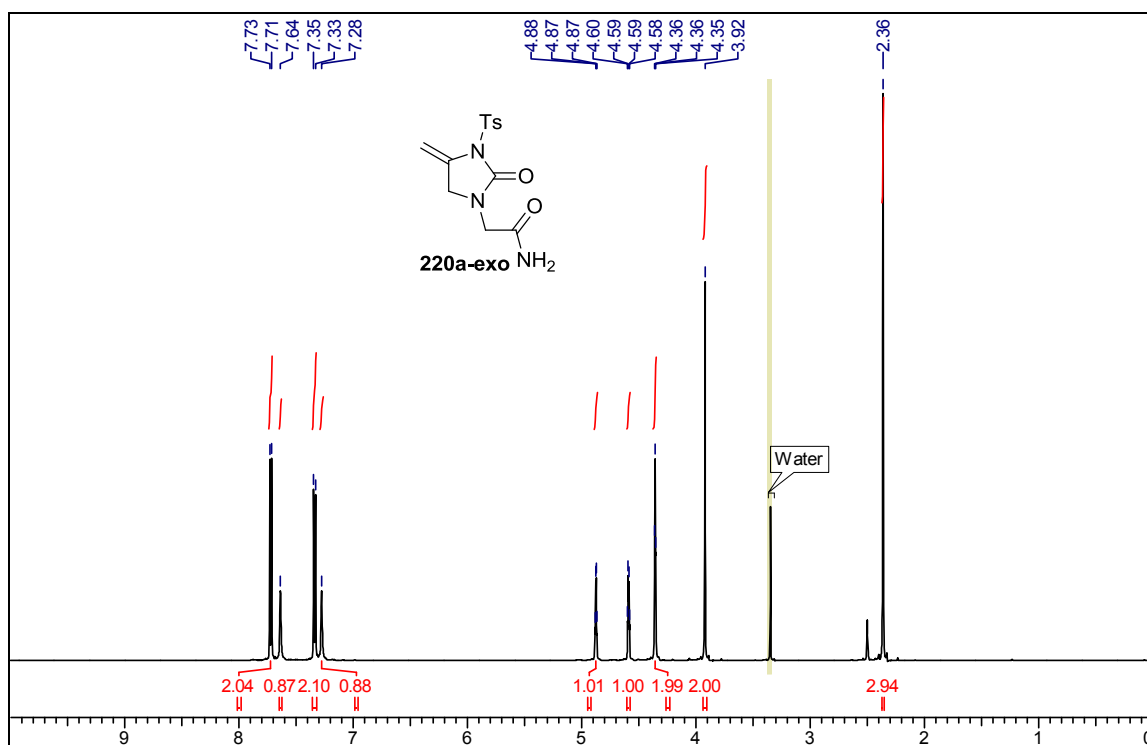
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 219H-I



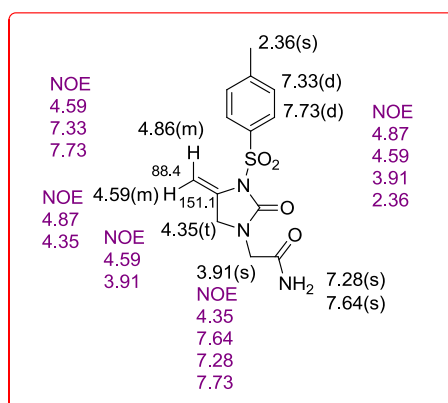
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 219H-n



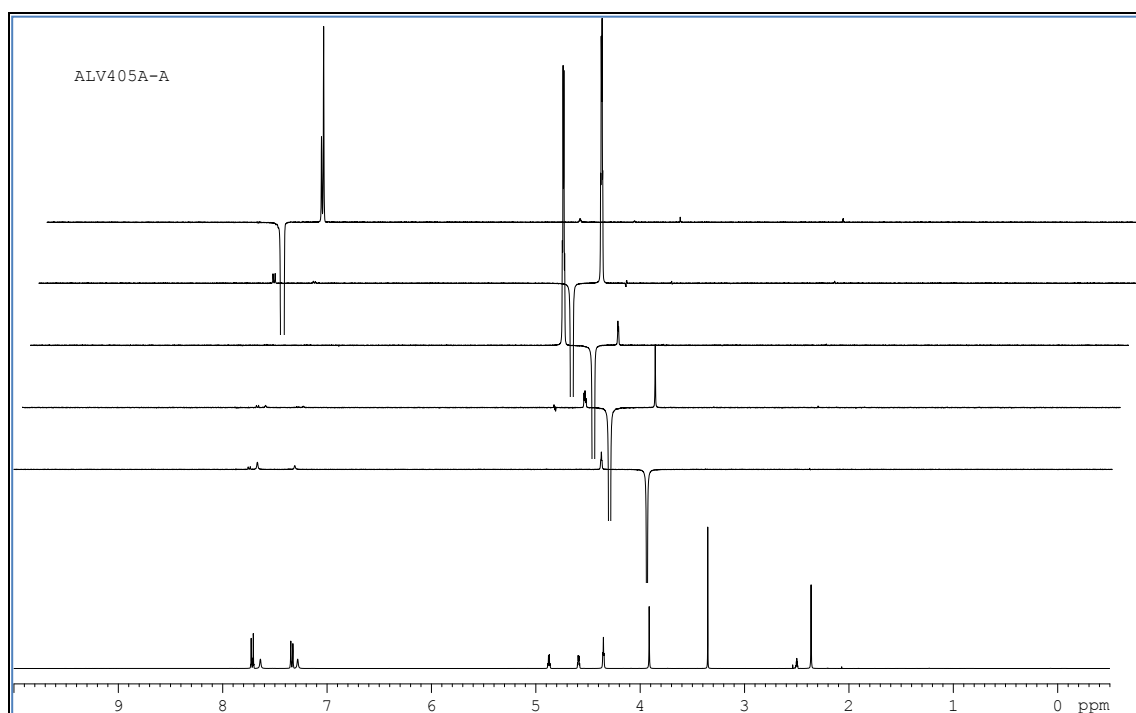
RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y NOE (DMSO- $d_6$ ) del compuesto 220a-exo



## NOE (Efecto nuclear Overhauser)

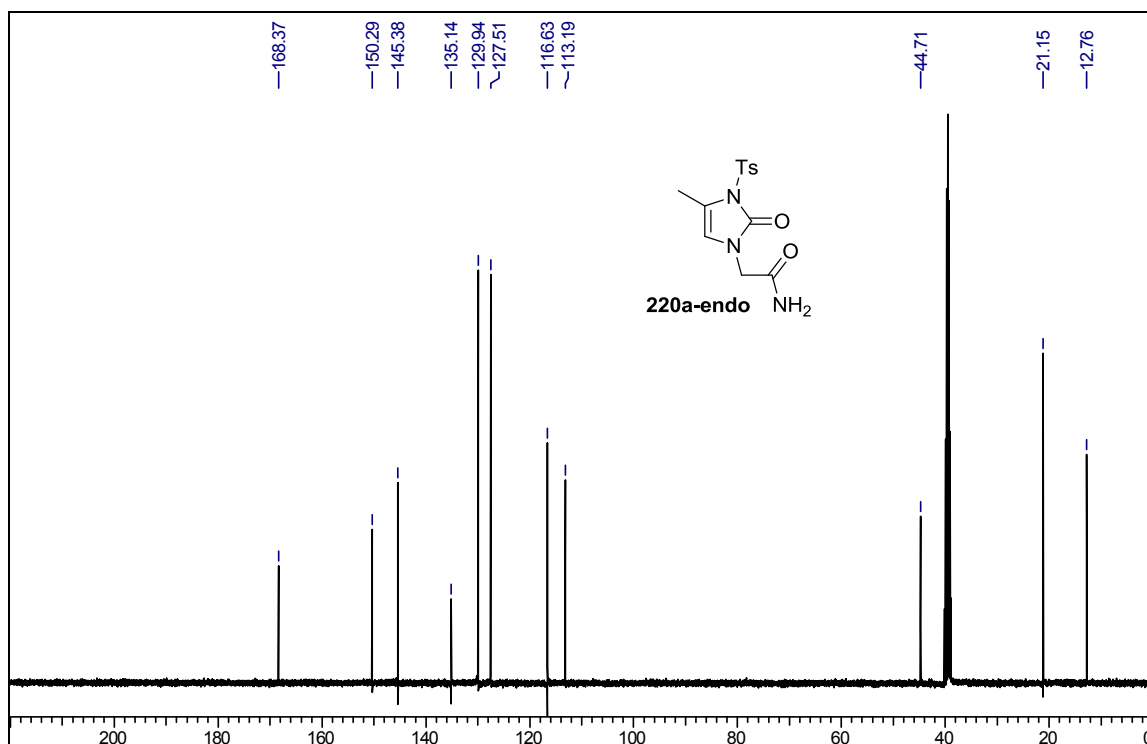
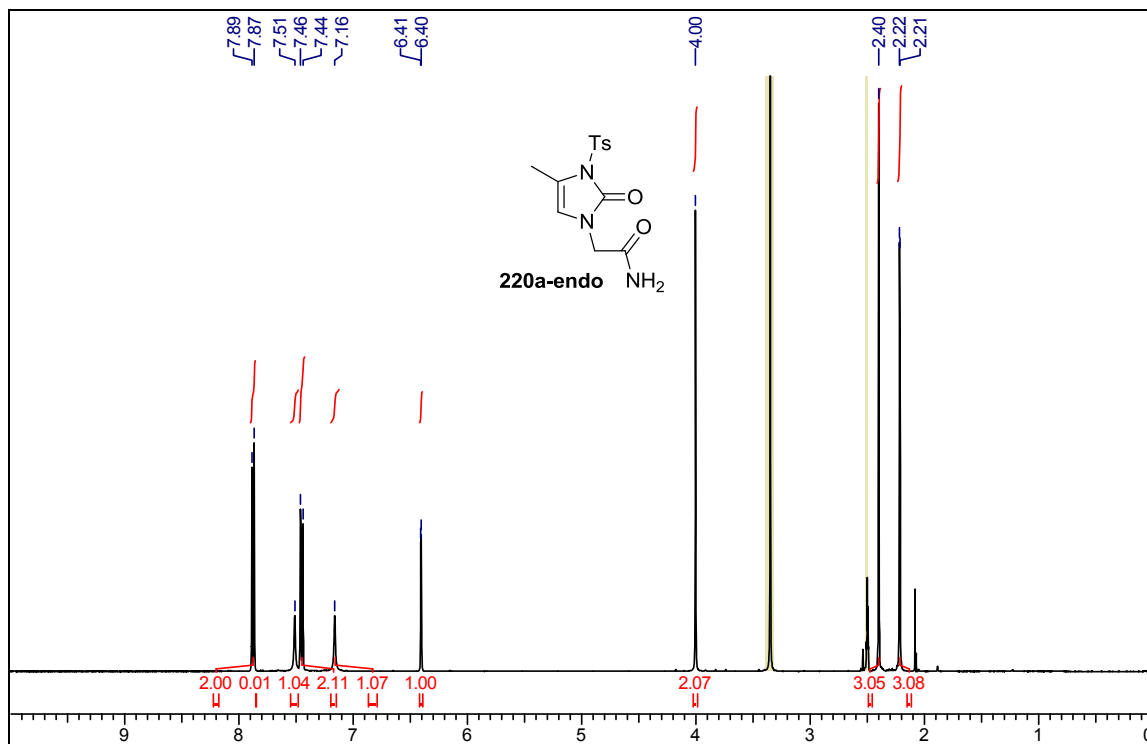


Números en violeta, corresponde a las interacciones NOE de cada protón indicado.

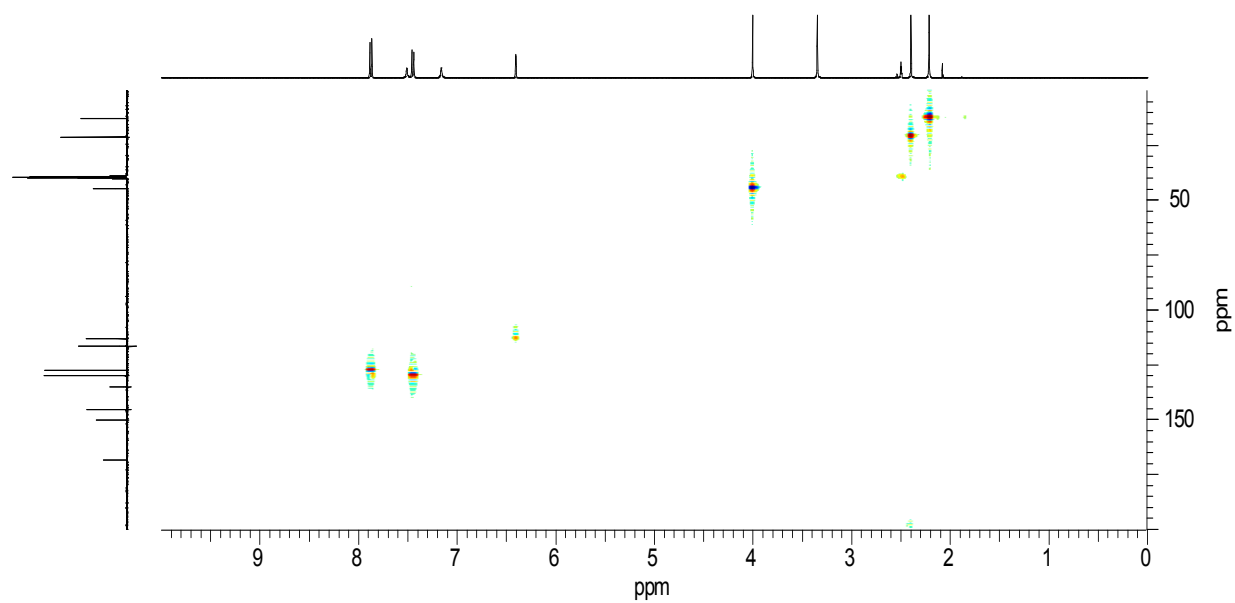




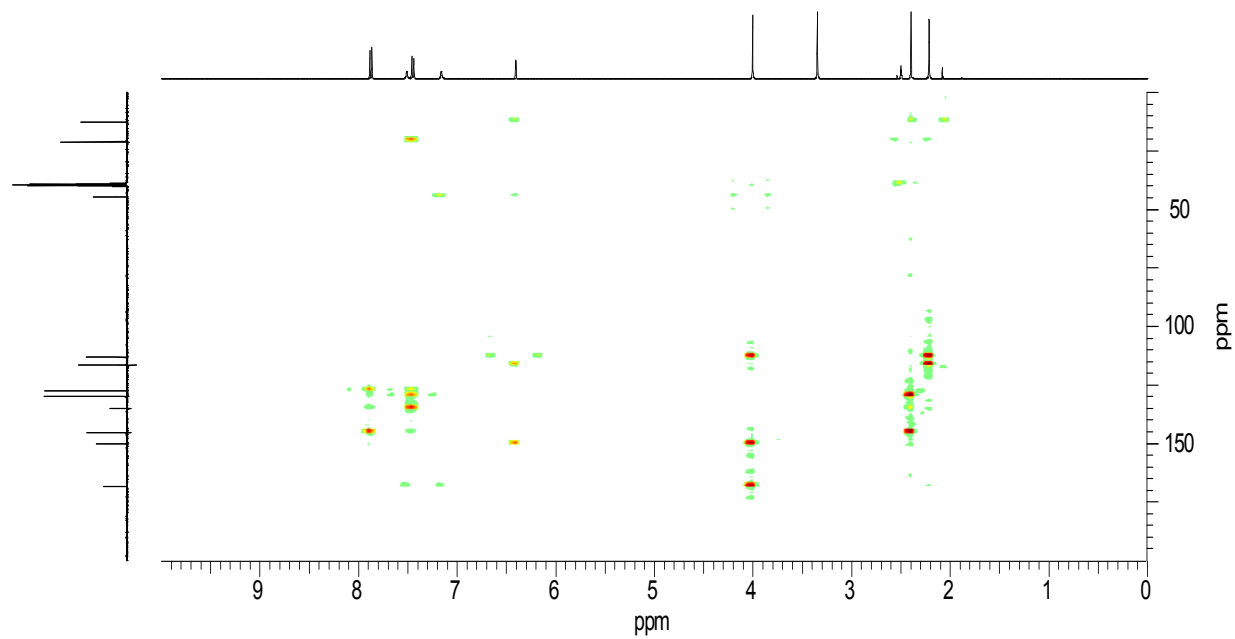
RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^{13}\text{C}$ -HMBC,  $^{15}\text{N}$ -HMBC y NOE ( $\text{DMSO-}d_6$ ) y espectro IR del compuesto 220a-endo



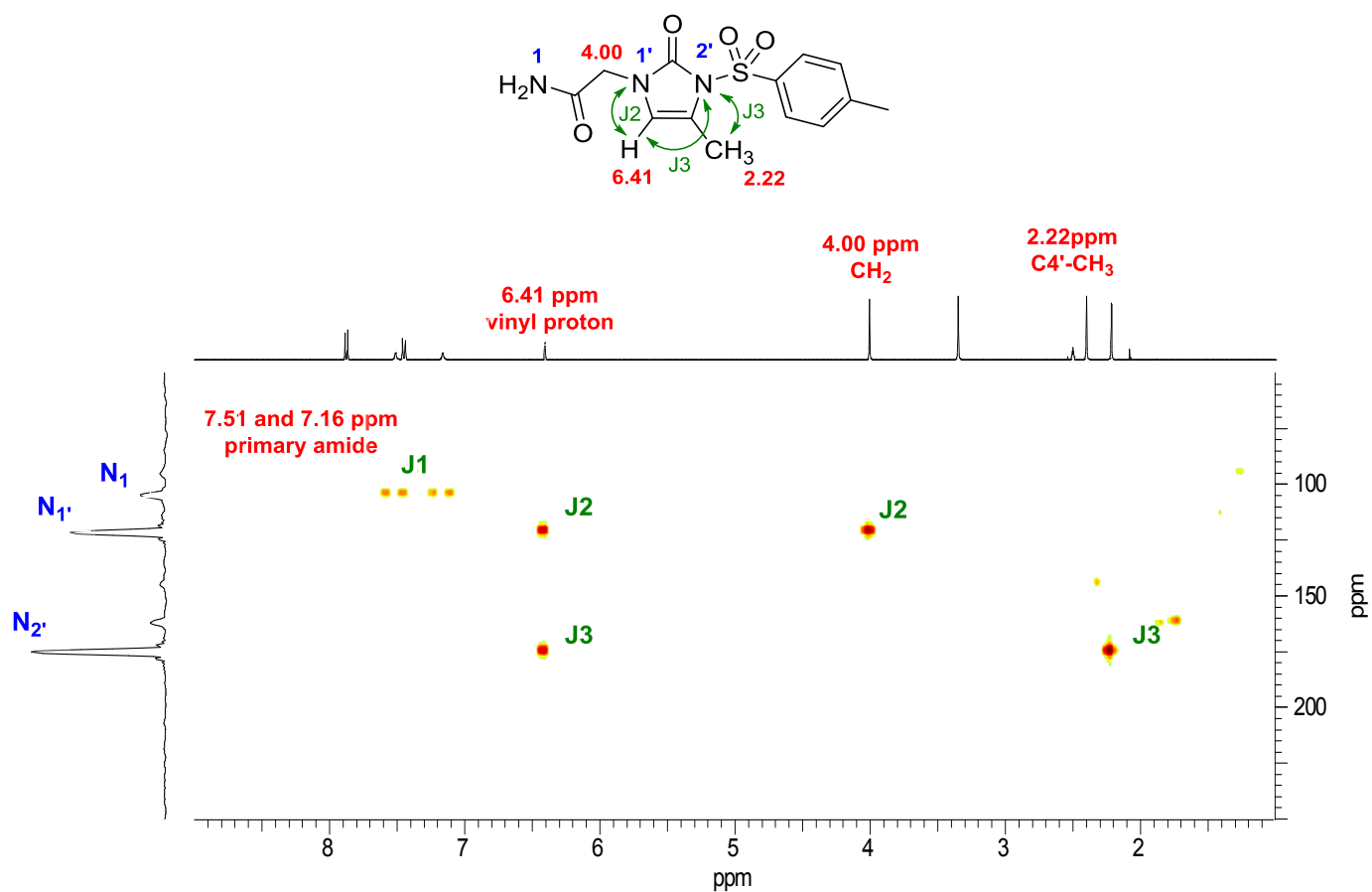
**$^{13}\text{C}$ -HSQC:**



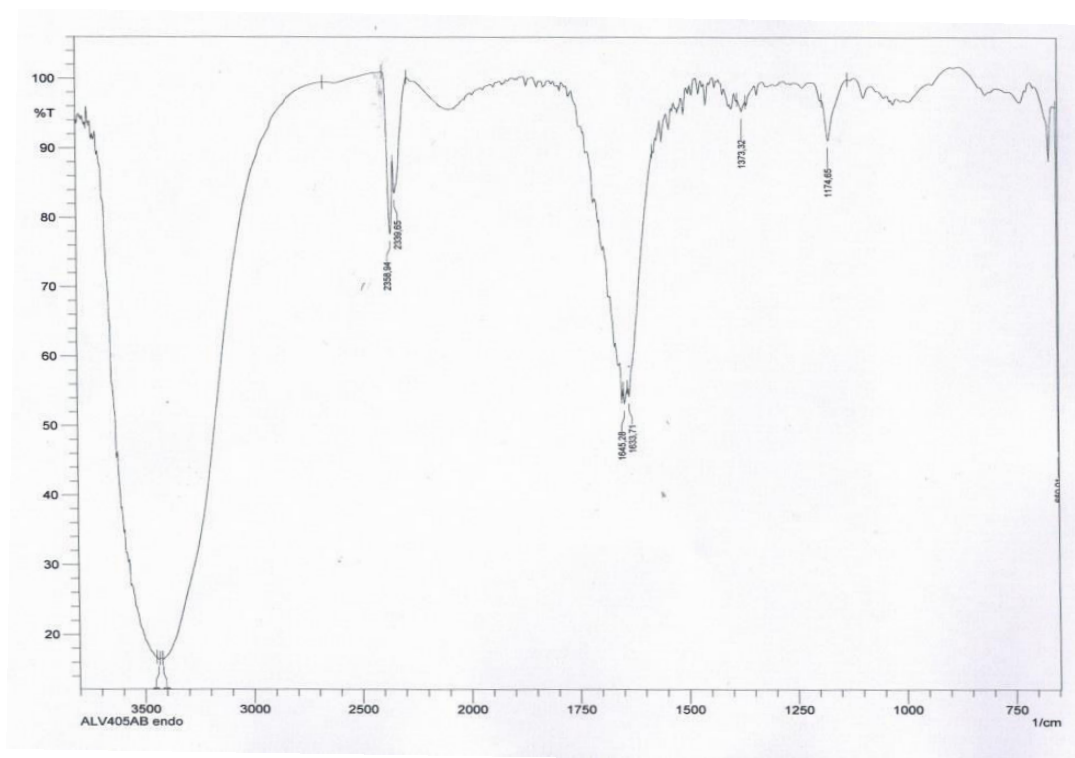
**$^{13}\text{C}$ -HMBC:**



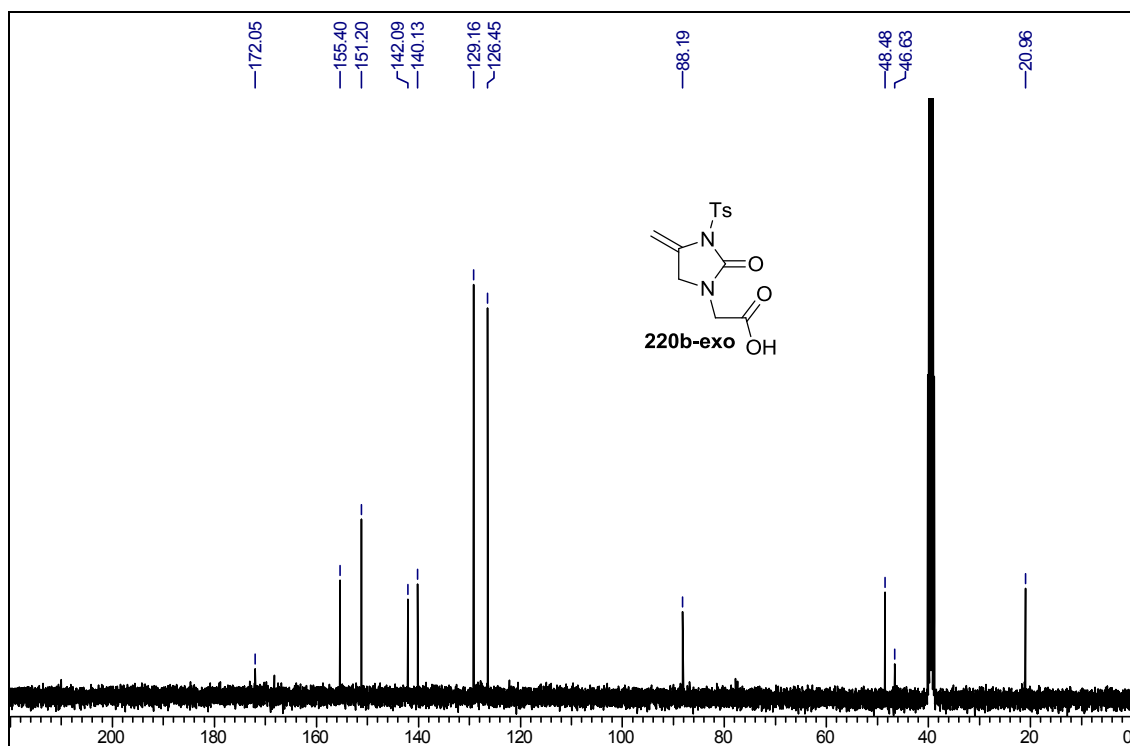
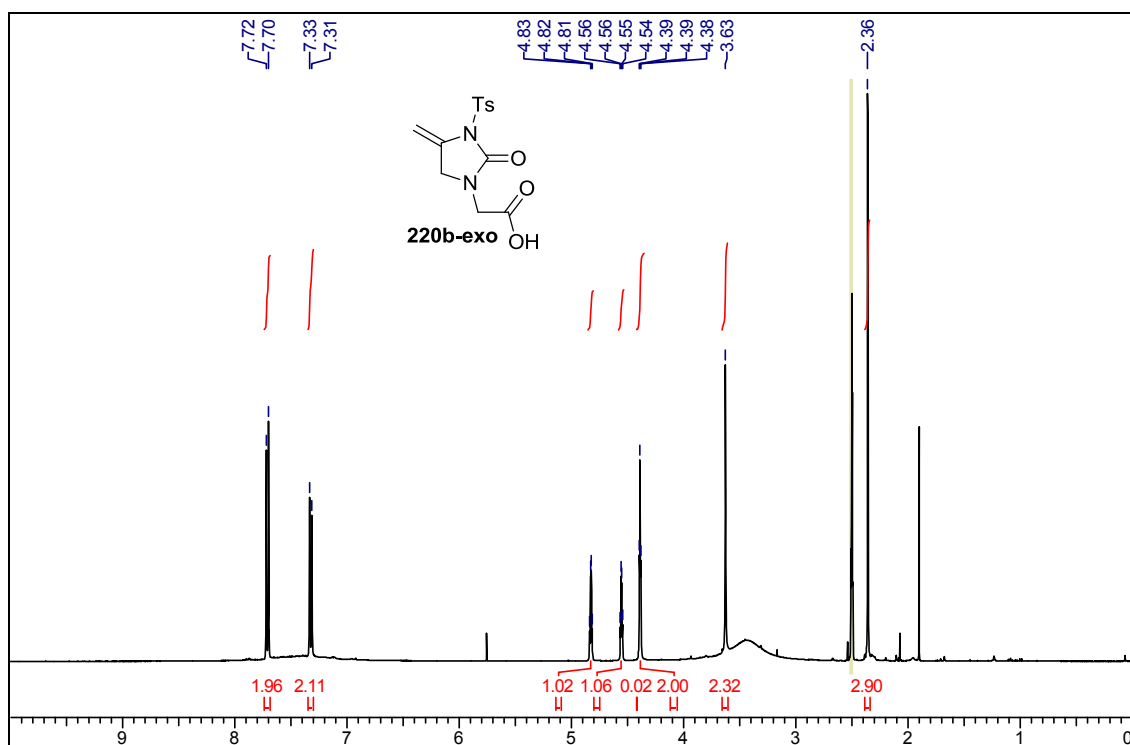
**$^{15}\text{N}$ -HMBC:**



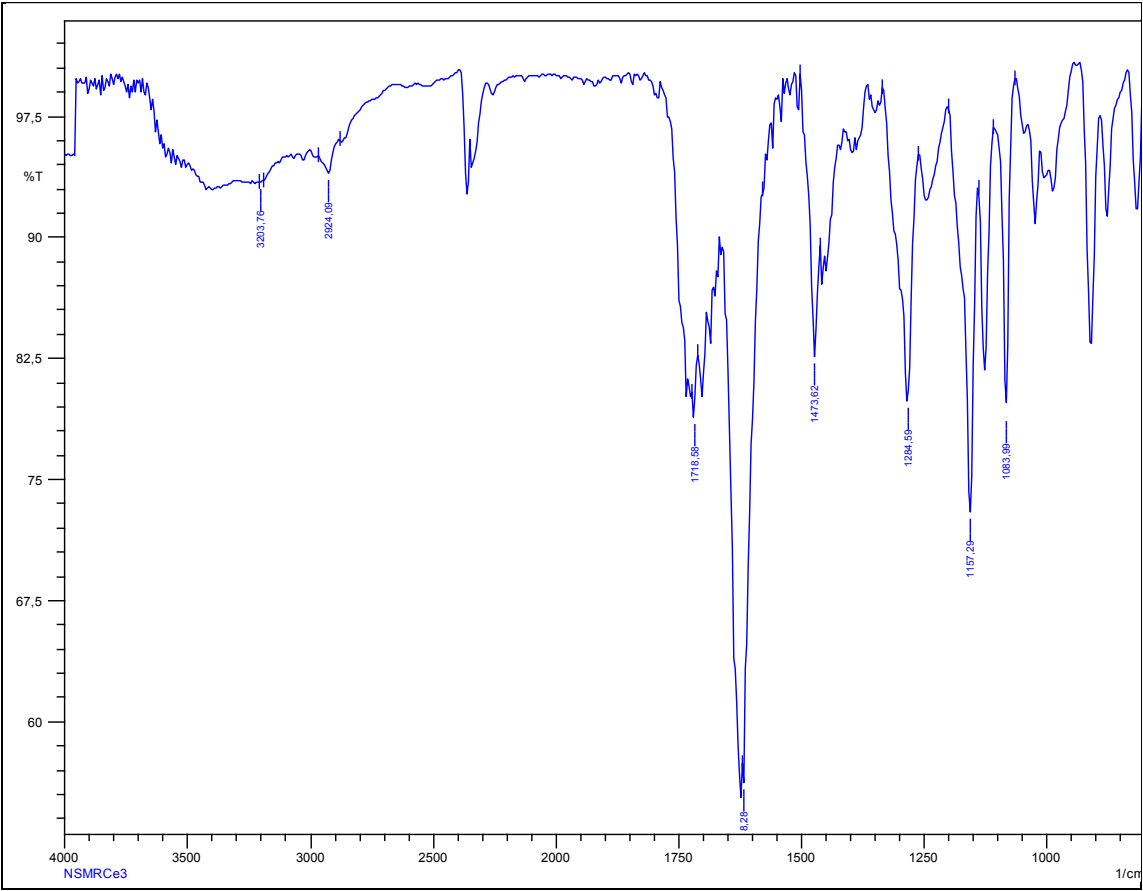
**Espectro IR:**



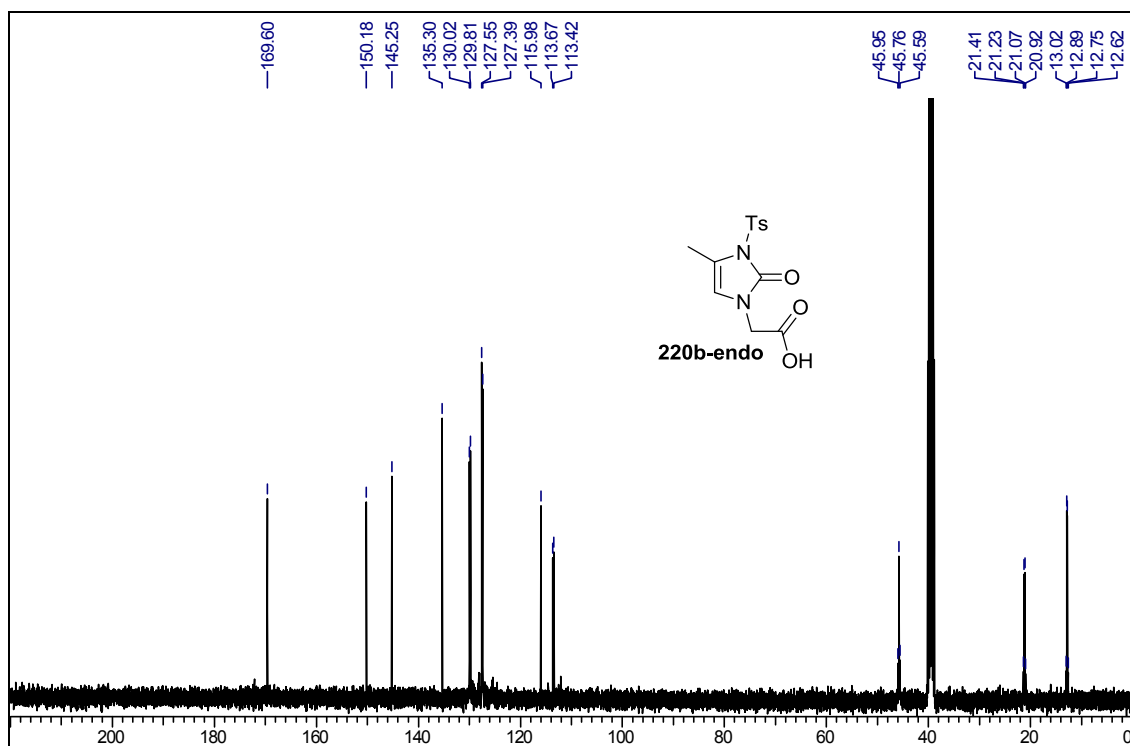
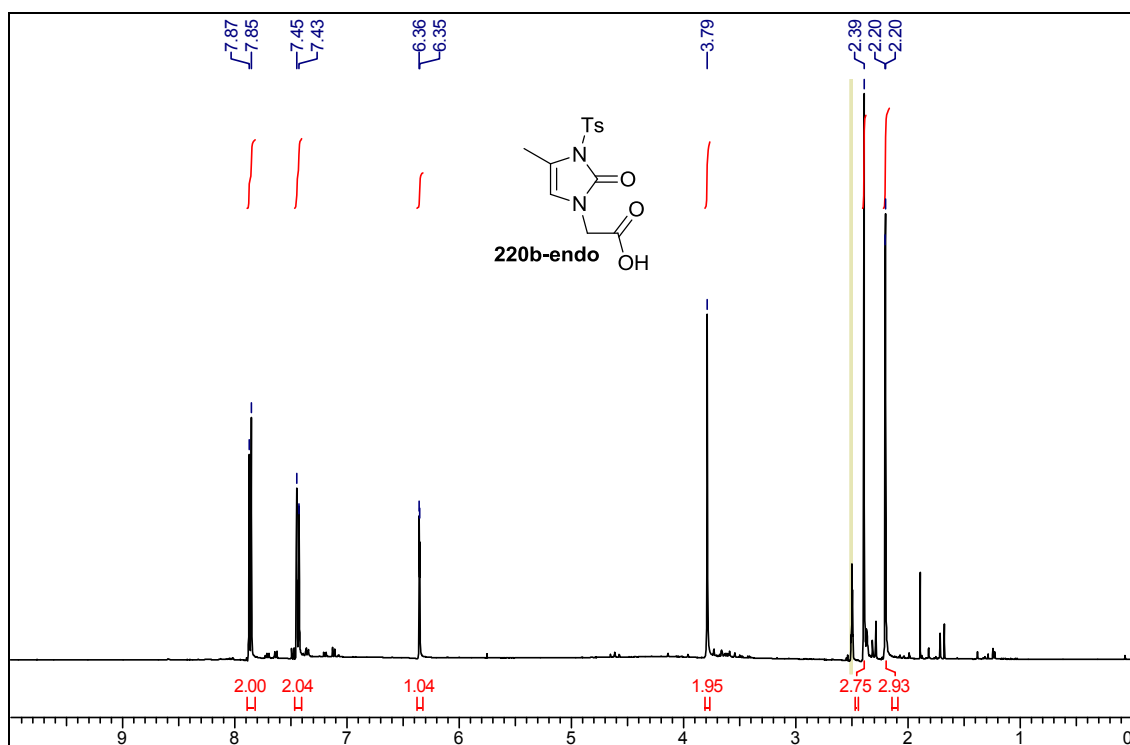
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 220b-exo



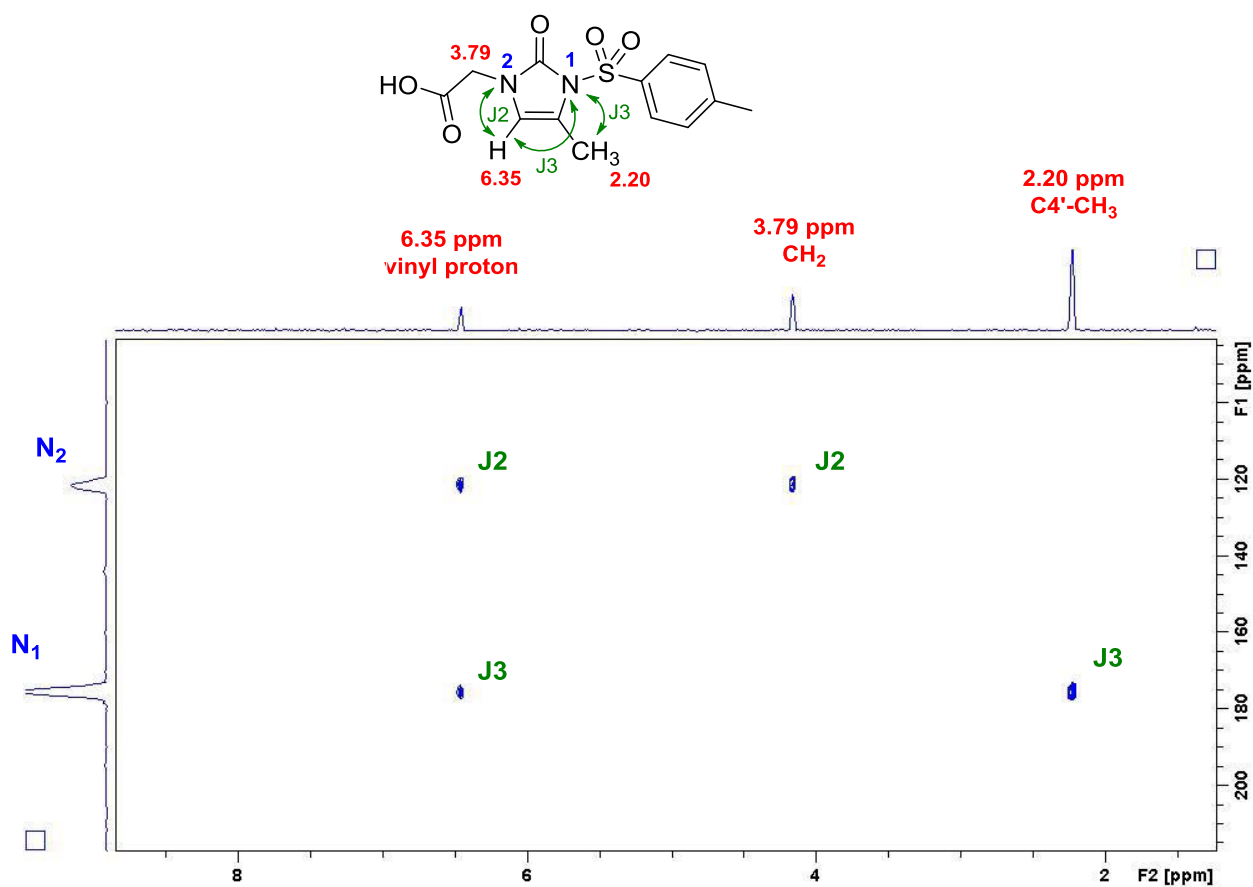
**Espectro IR**



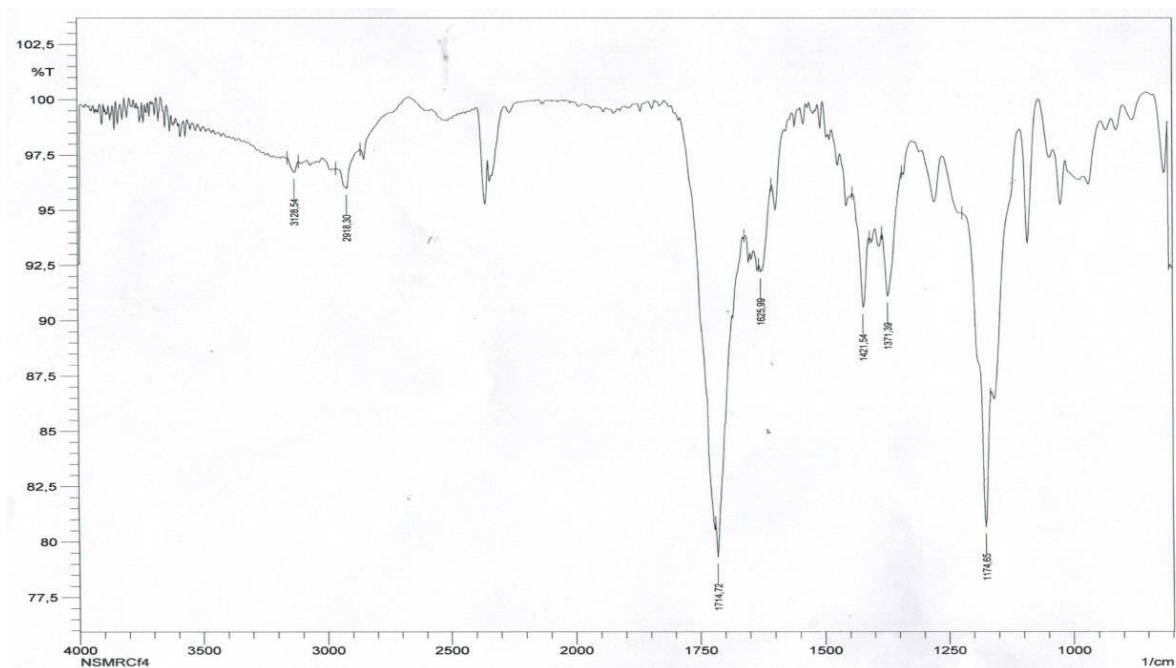
RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{15}\text{N}$ -HMBC (DMSO- $d_6$ ) y espectro IR para el compuesto 220b-endo<sup>2</sup>



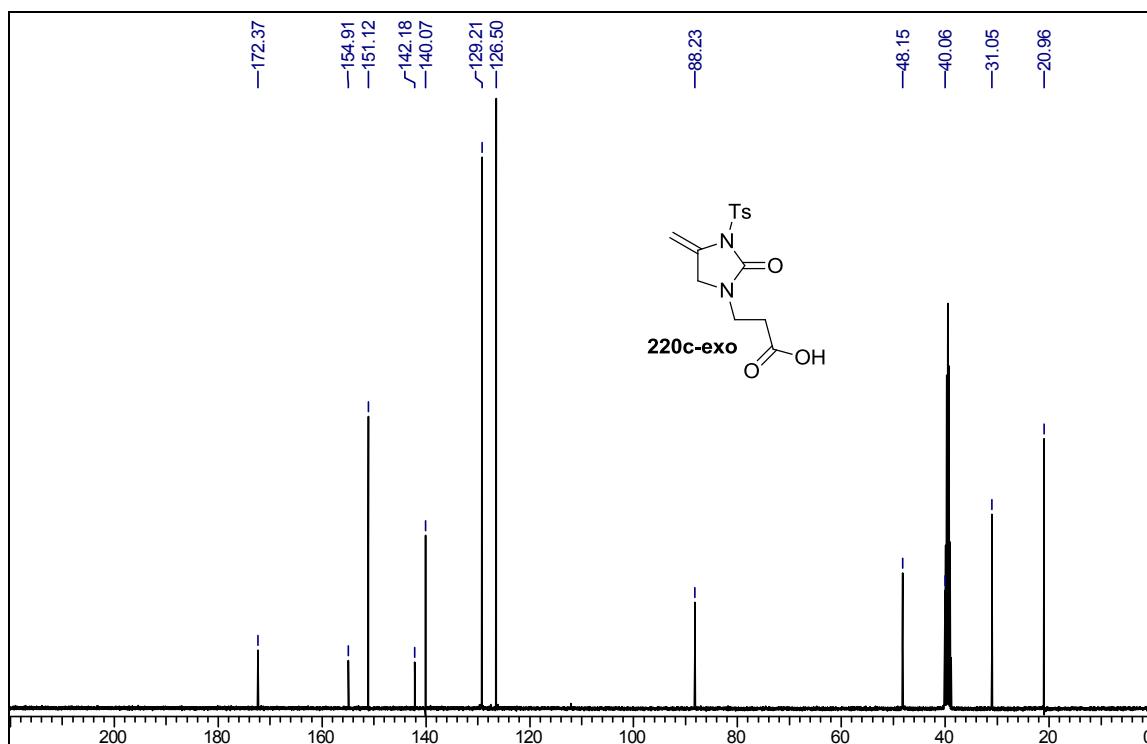
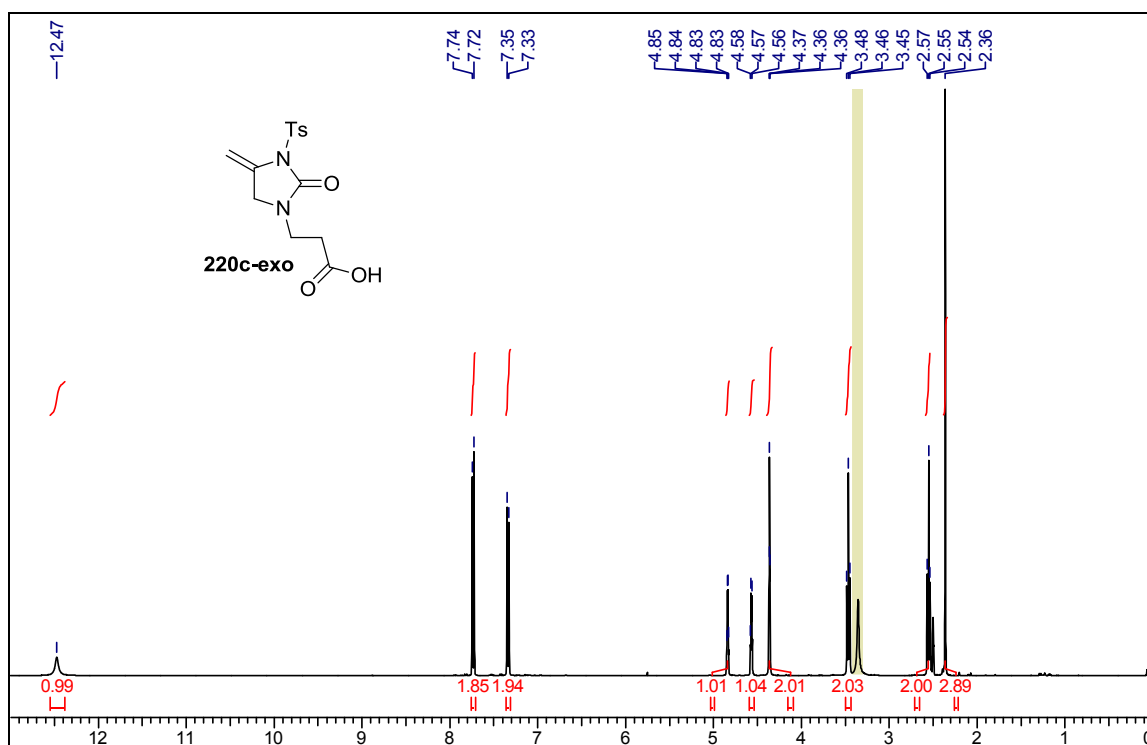
**$^{15}\text{N}$ -HMBC:**



**Espectro IR:**

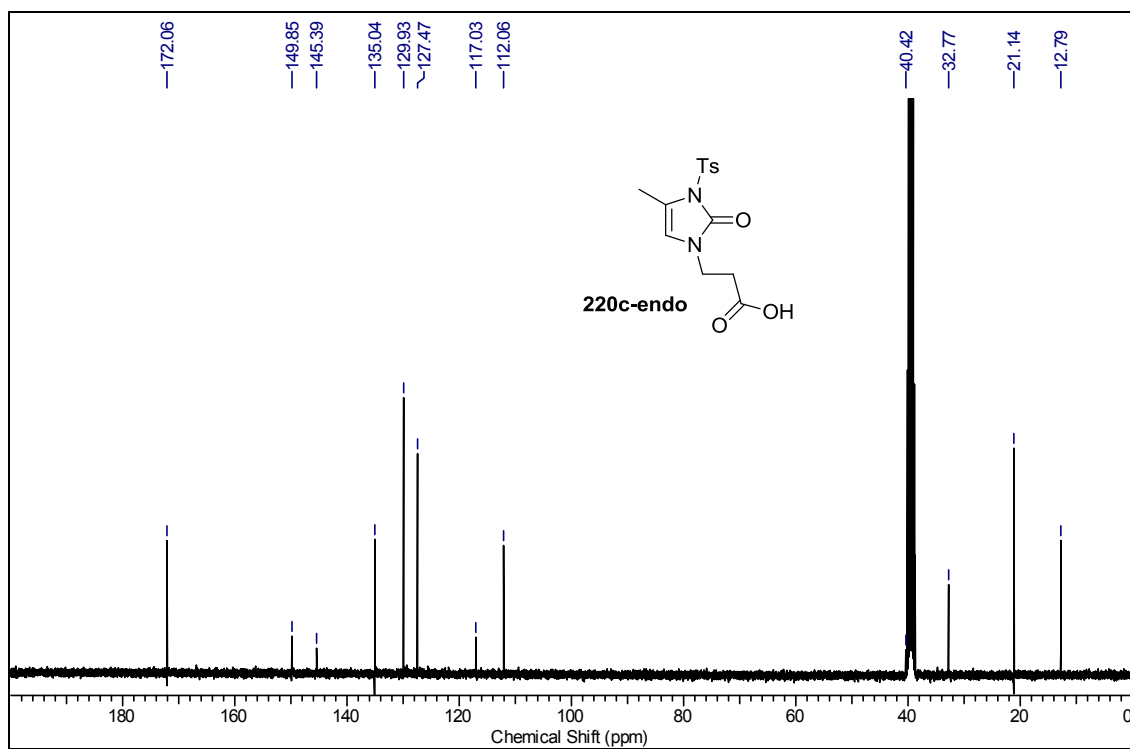
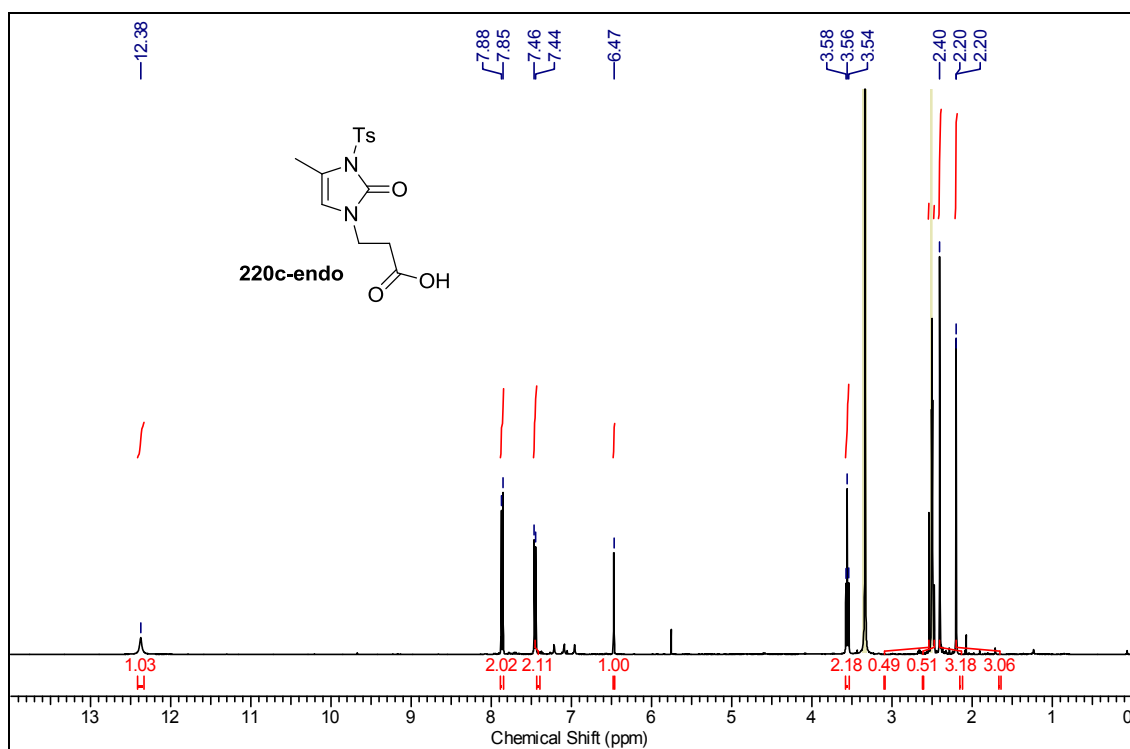


RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 220c-exo

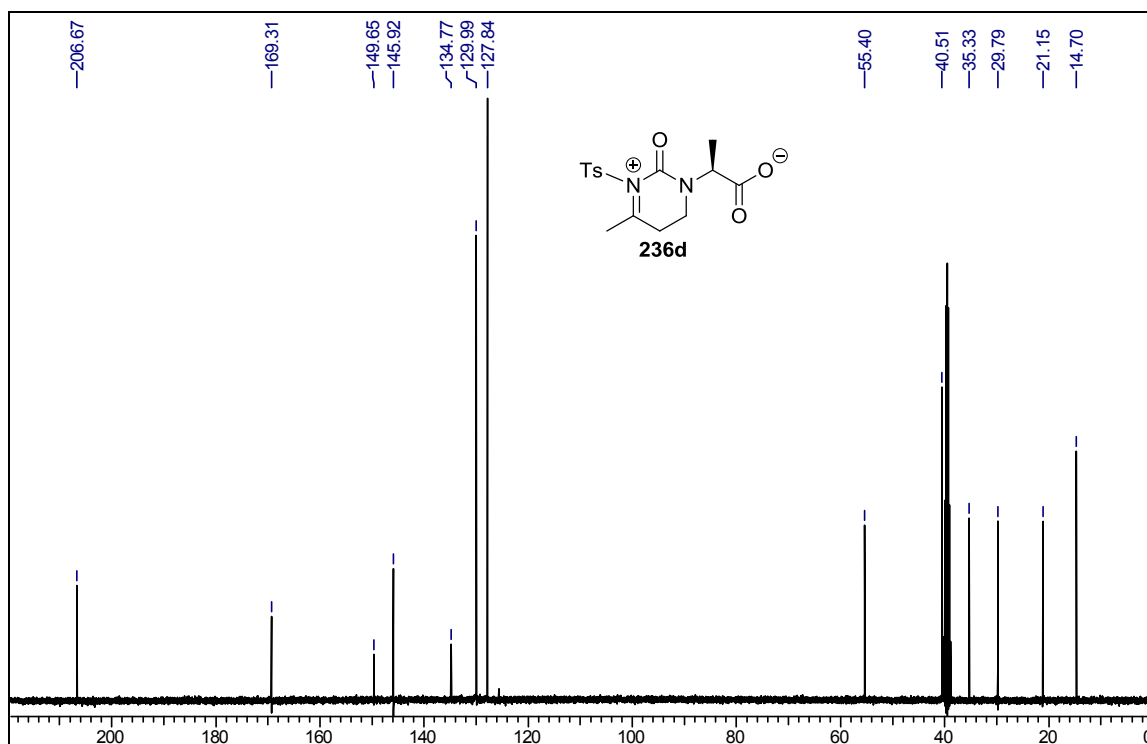
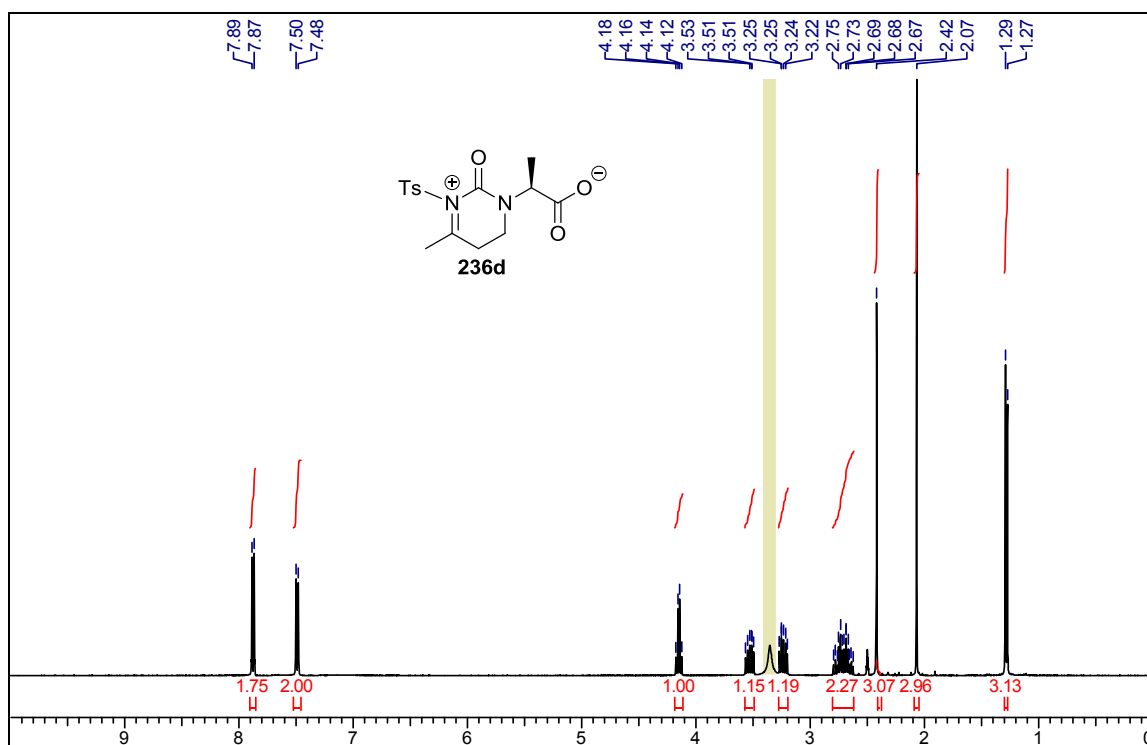




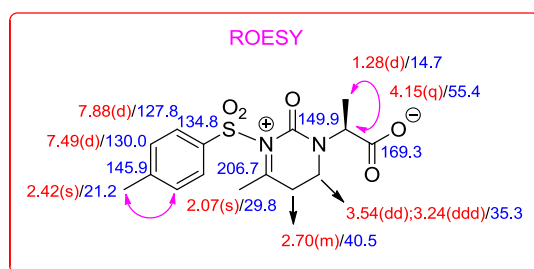
RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 220c-endo



RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 236d



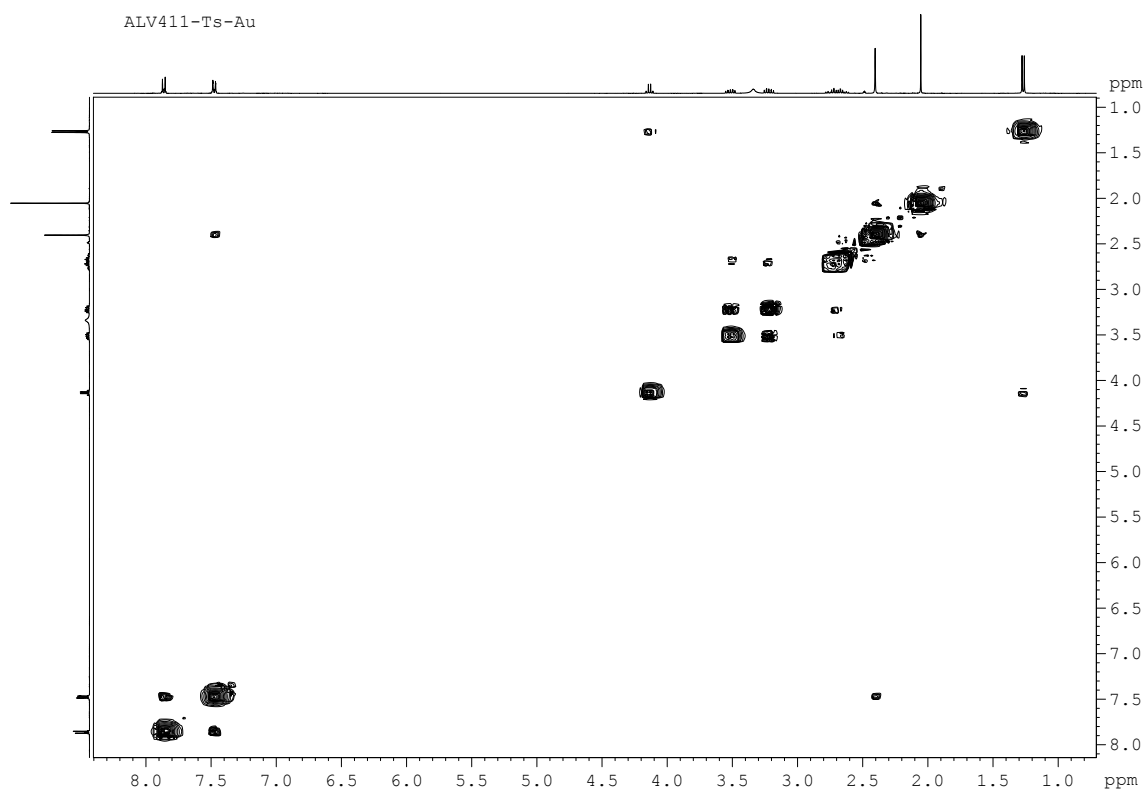
## ROESY



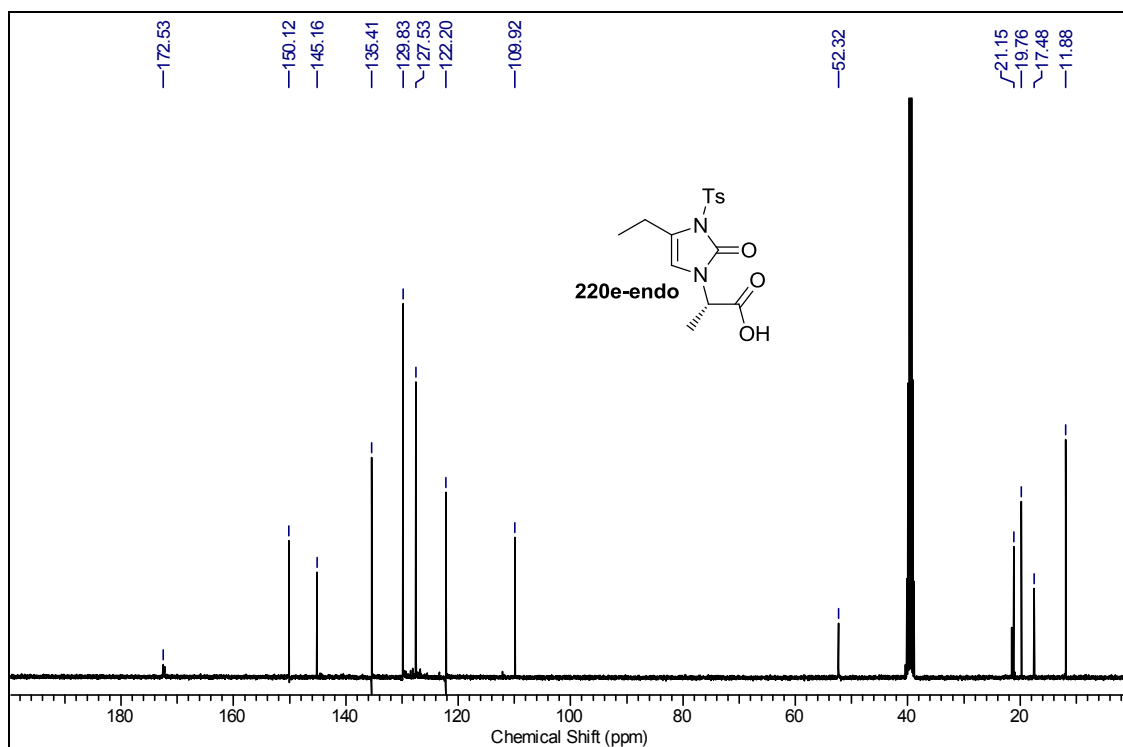
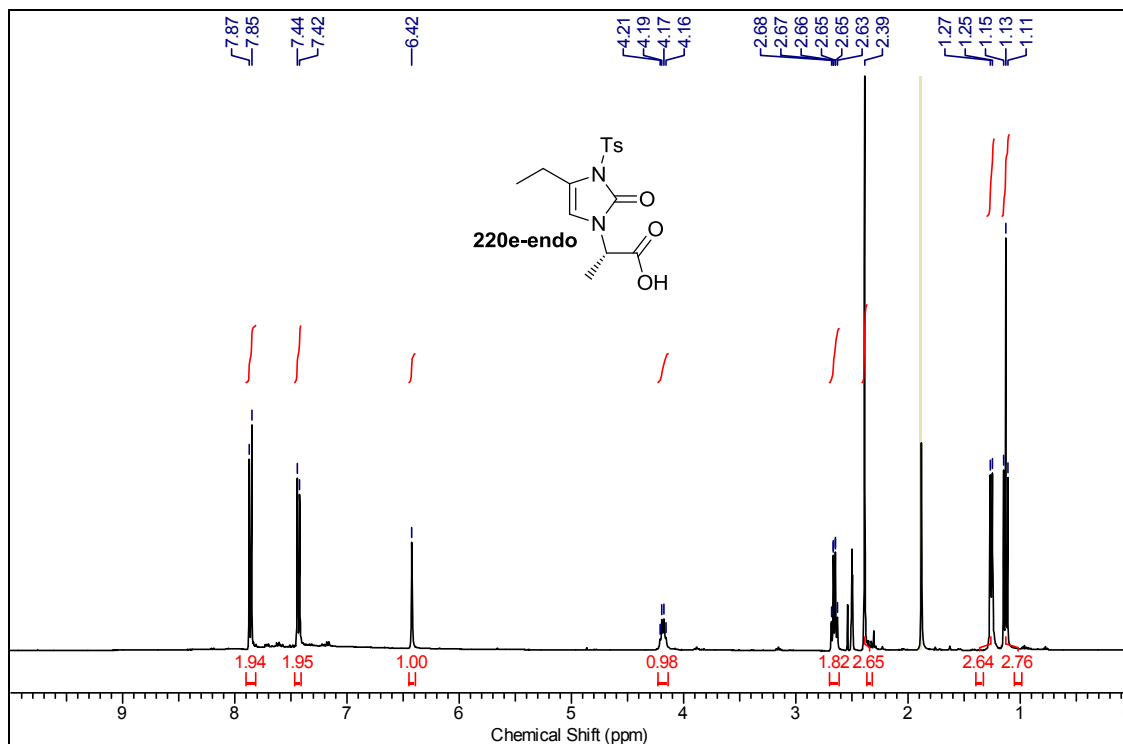
Números en rojo corresponde a los desplazamientos químicos de los protones.

Números en azul corresponde al desplazamiento químico del carbono.

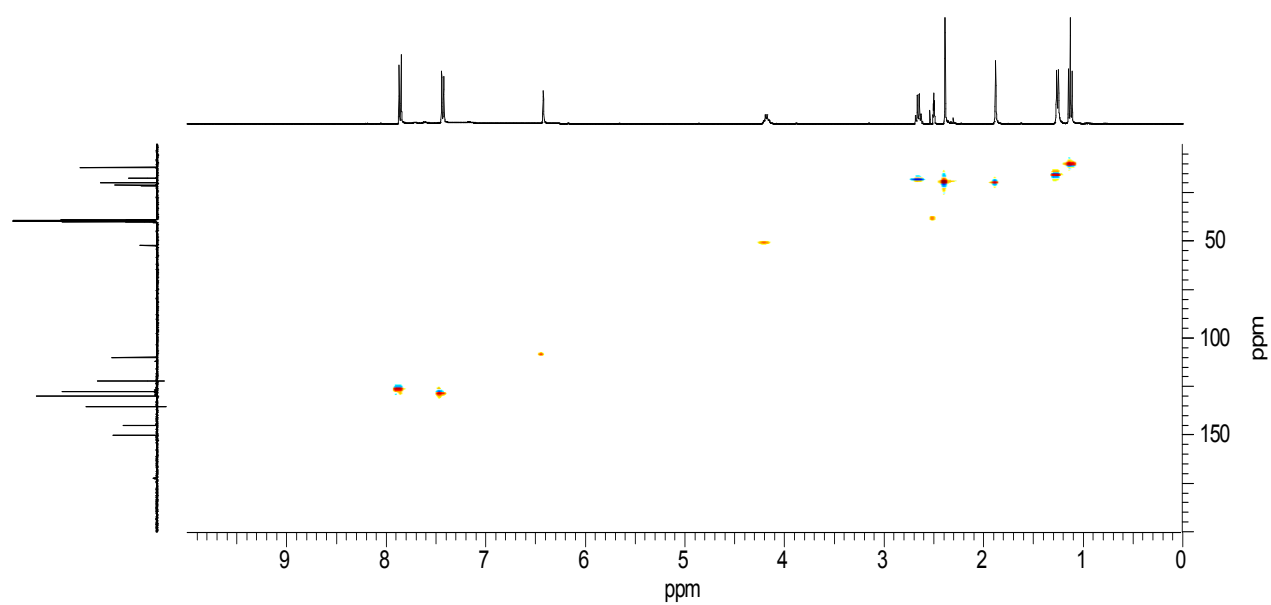
Las flechas indican interacciones ROESY.



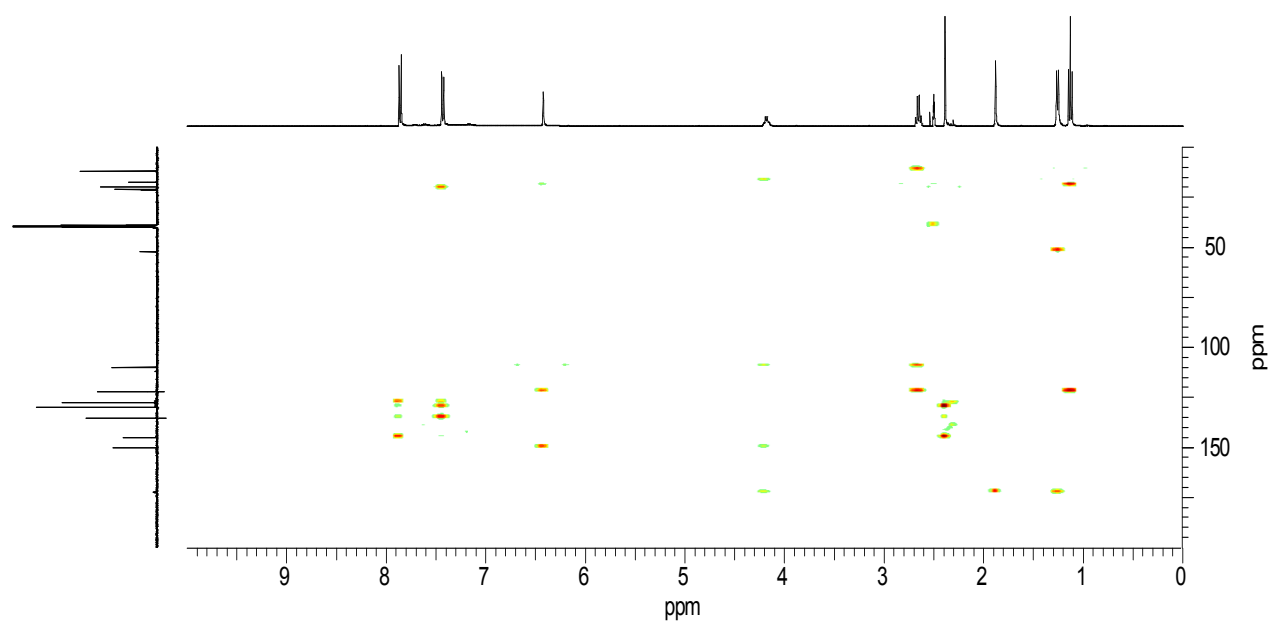
RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^{13}\text{C}$ -HMBC,  $^{15}\text{N}$ -HMBC Y ROESY ( $\text{DMSO-}d_6$ ) y espectro IR del compuesto 220e-endo



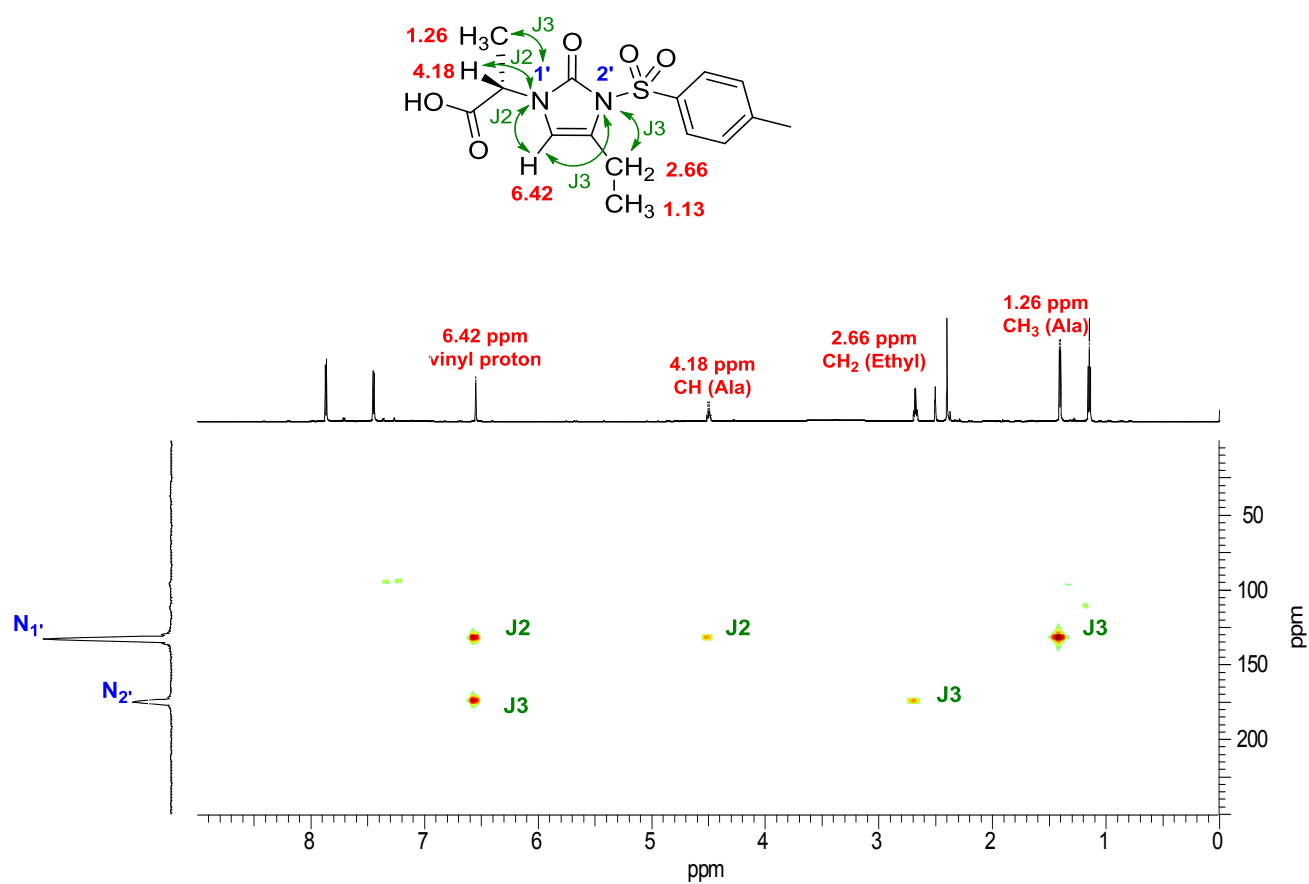
**$^{13}\text{C}$ -HSQC**



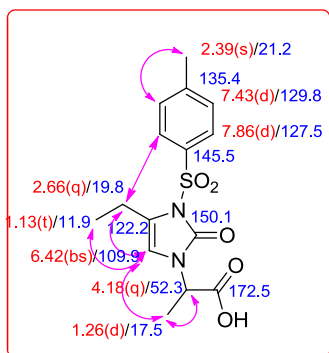
**$^{13}\text{C}$ -HMBC**



<sup>15</sup>N-HMBC

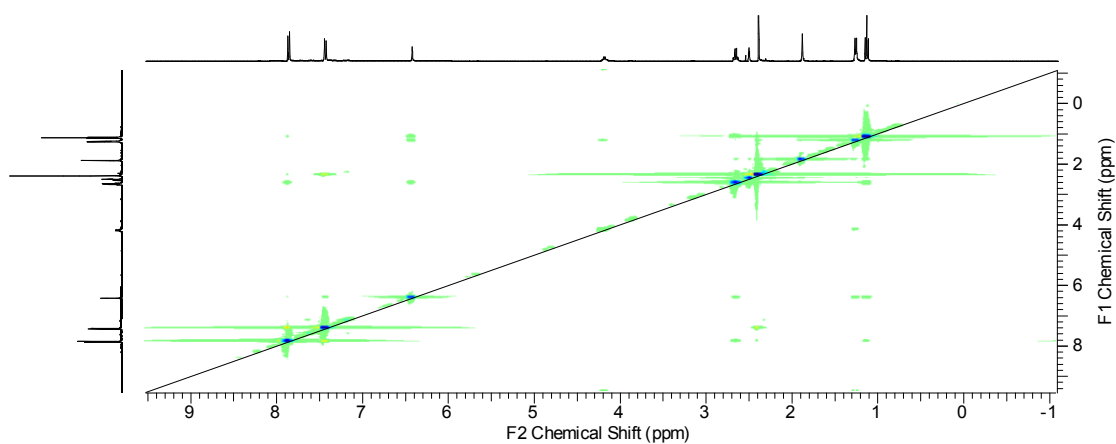


## ROESY

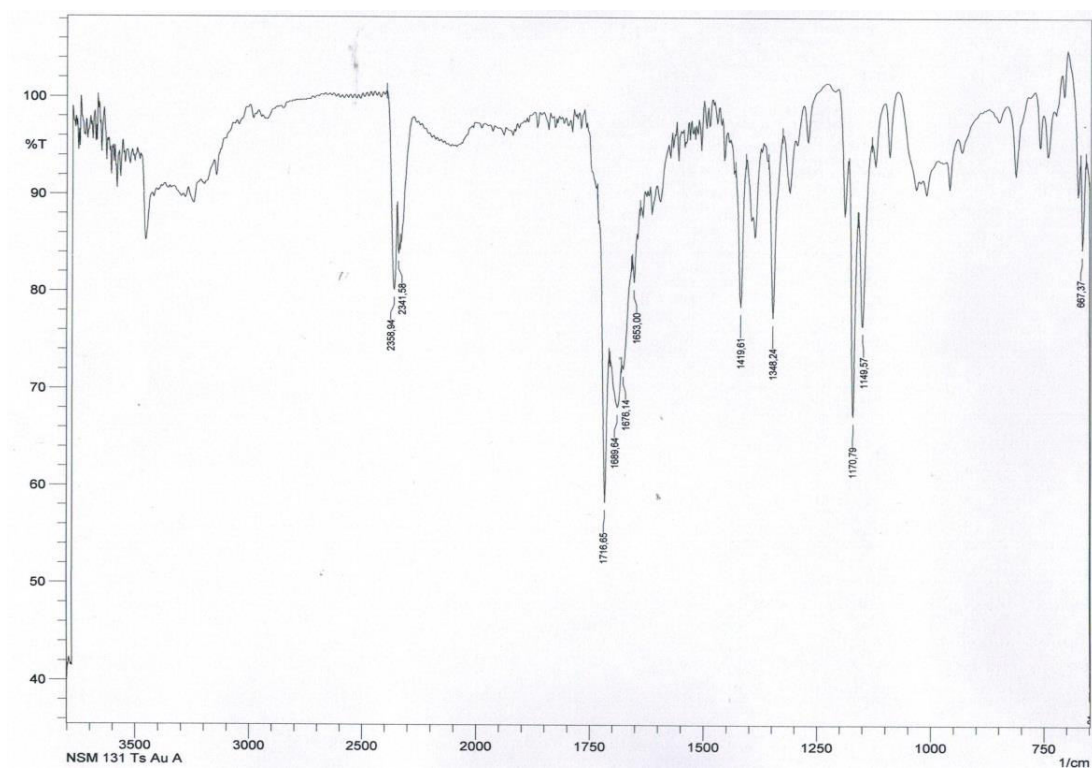


Números en rojo corresponde a los desplazamientos químicos de los protones.

Números en azul corresponde al desplazamiento químico del carbono.

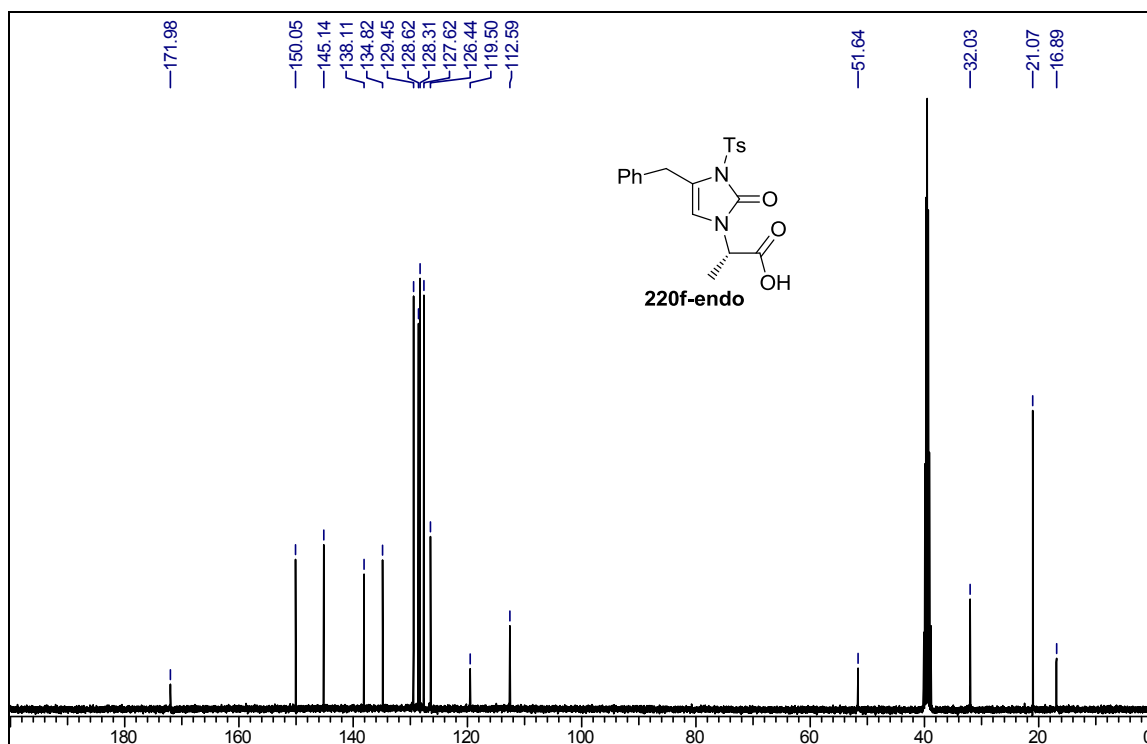
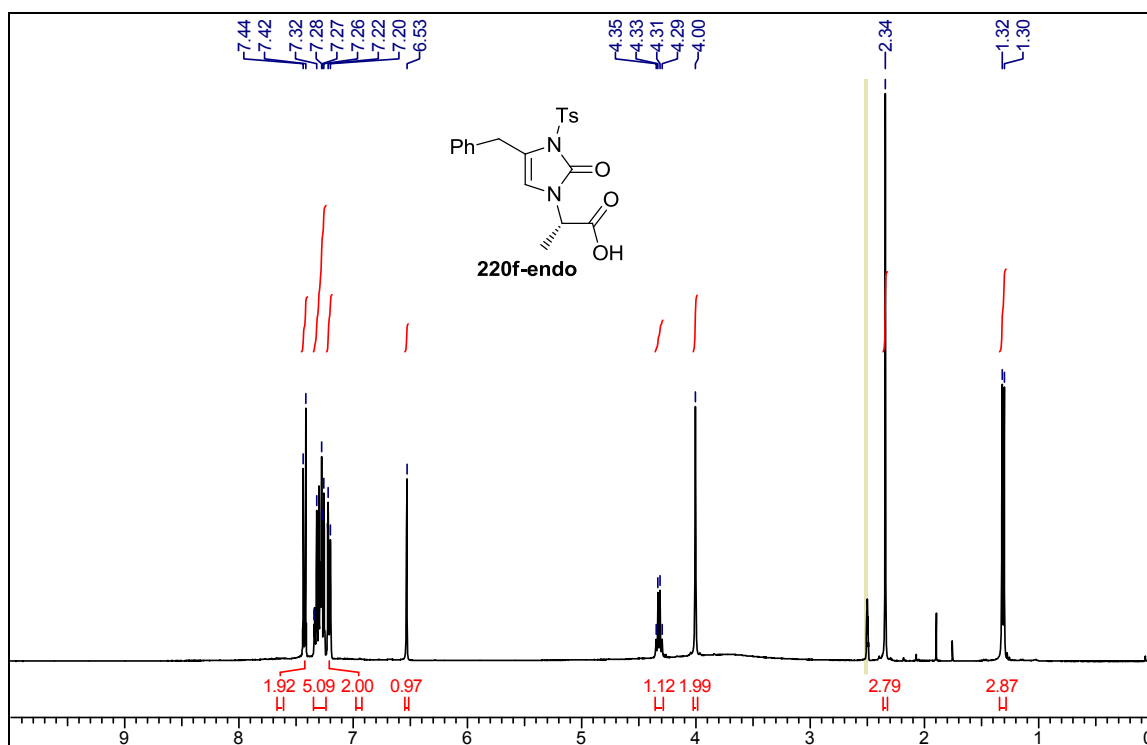


## Espectro IR:

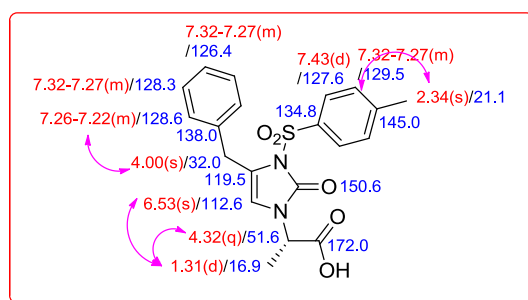




RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  Y ROESY ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 220f-endo



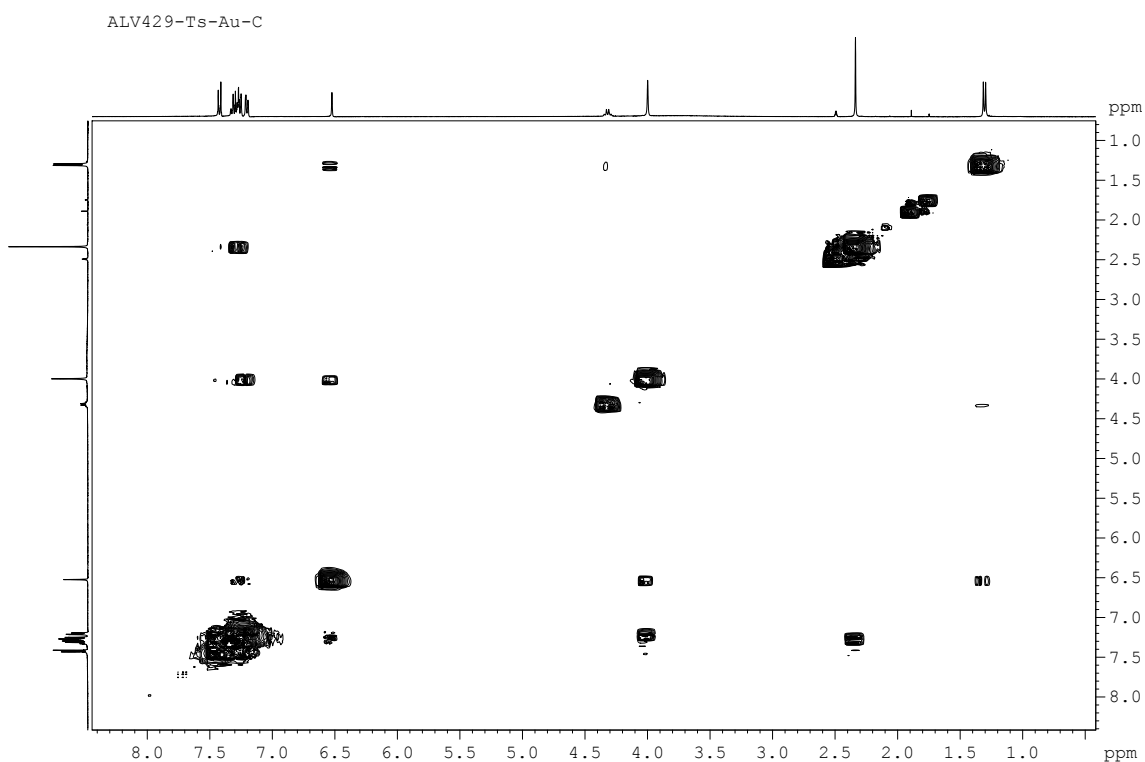
## ROESY



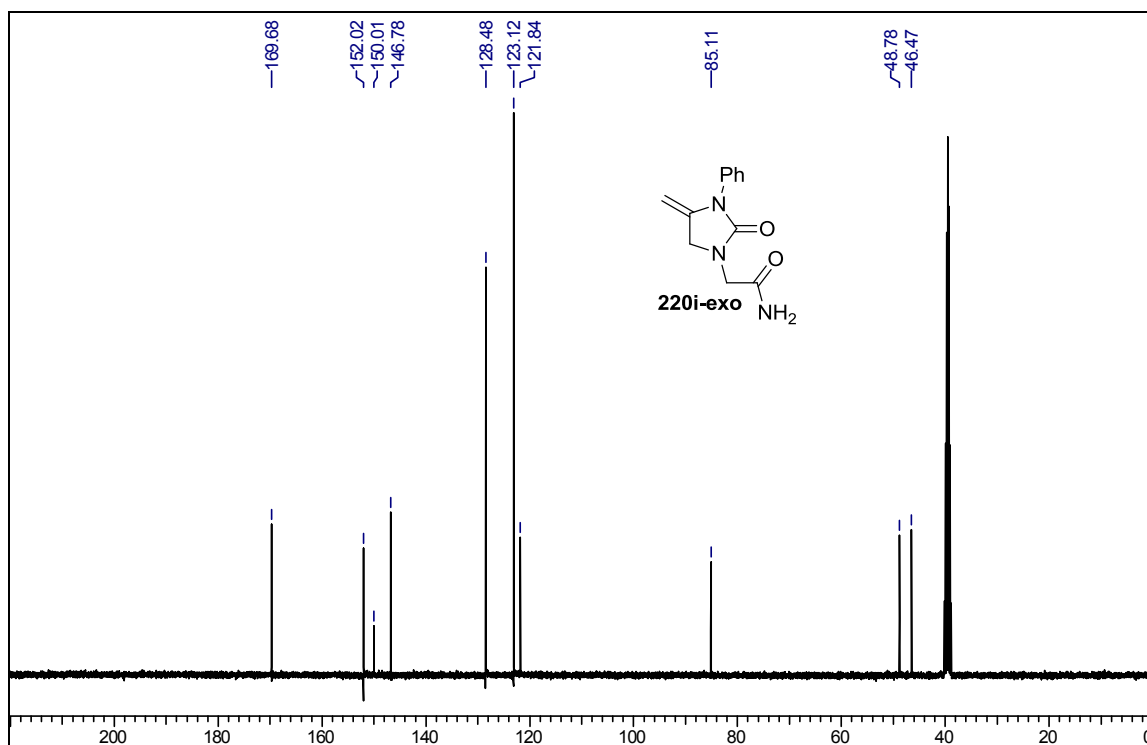
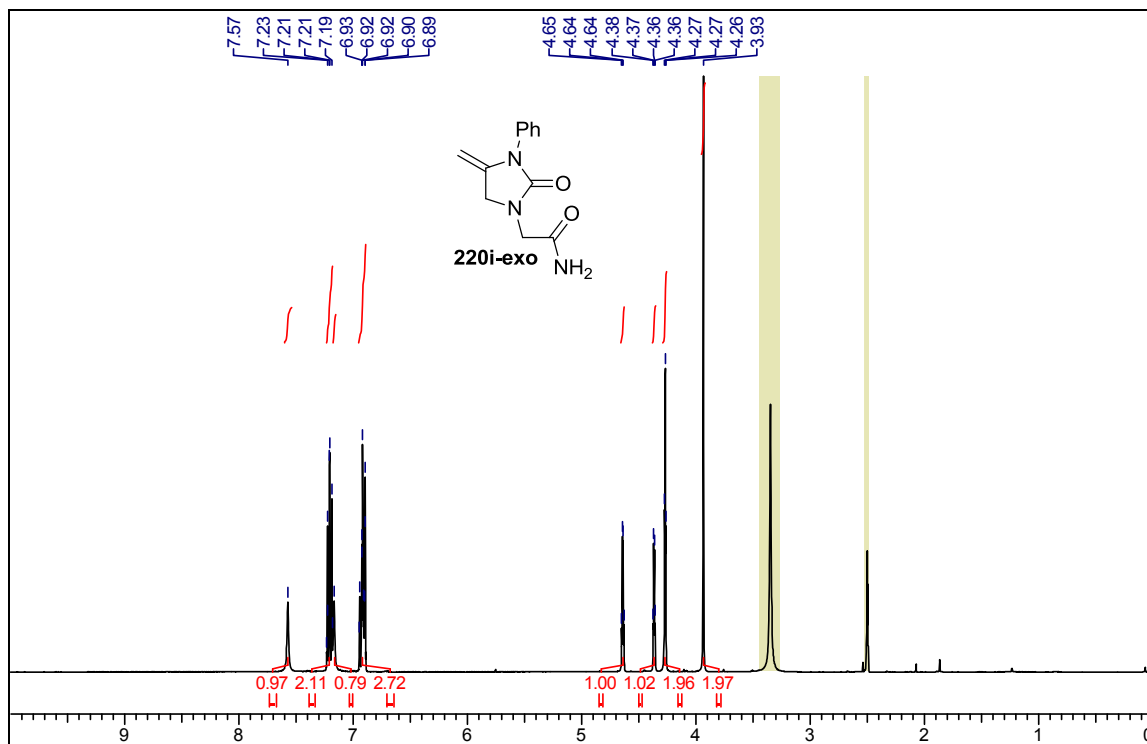
Números en rojo corresponde a los desplazamientos químicos de los protones.

Números en azul corresponde al desplazamiento químico del carbono.

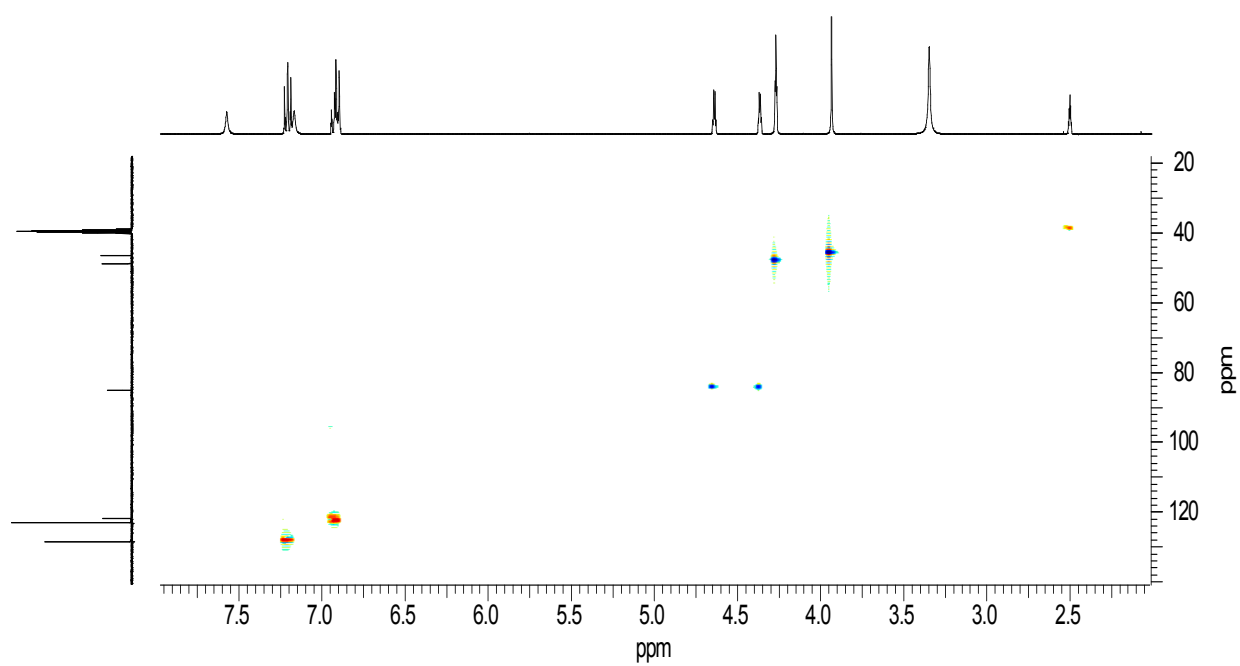
Las flechas indican interacciones ROESY



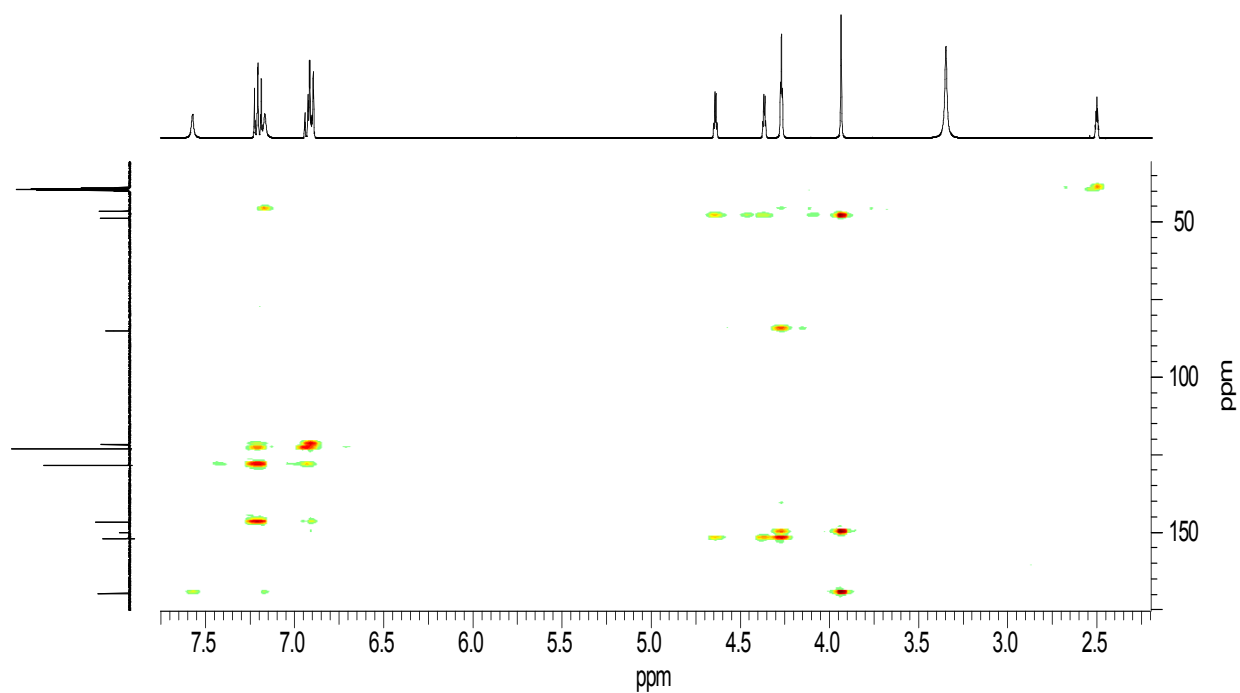
RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC, y  $^{13}\text{C}$ -HMBC (DMSO- $d_6$ ) y espectro IR del compuesto 220i-exo



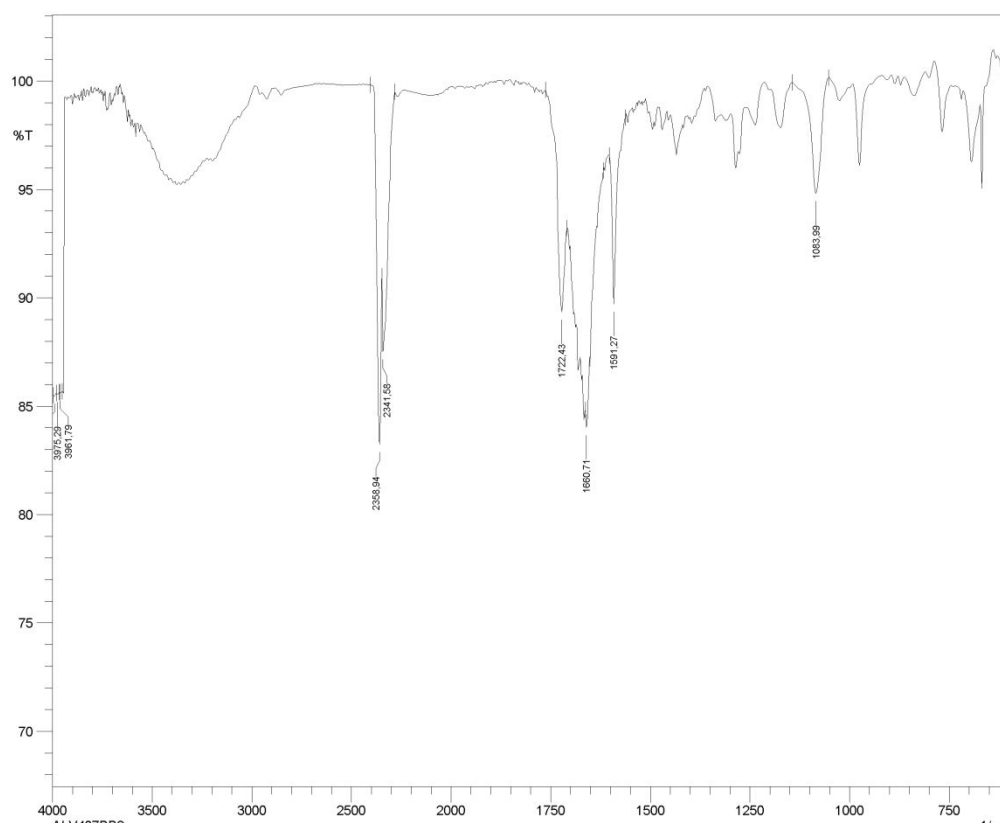
**$^{13}\text{C}$ -HSQC**



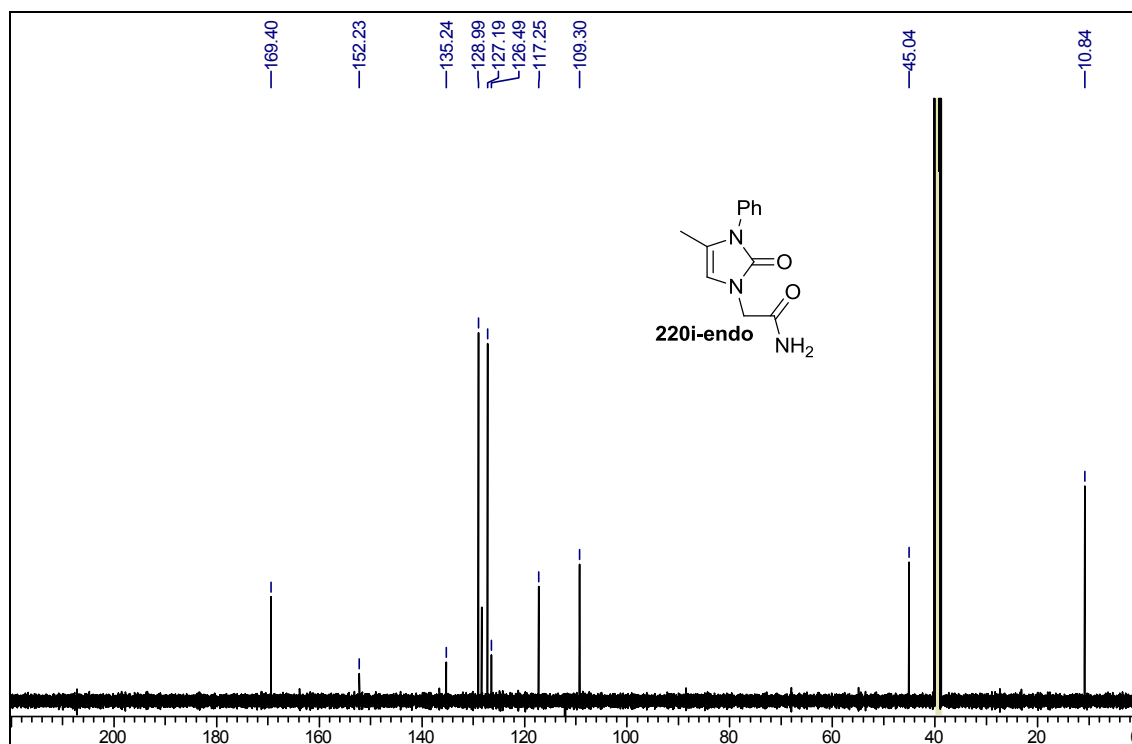
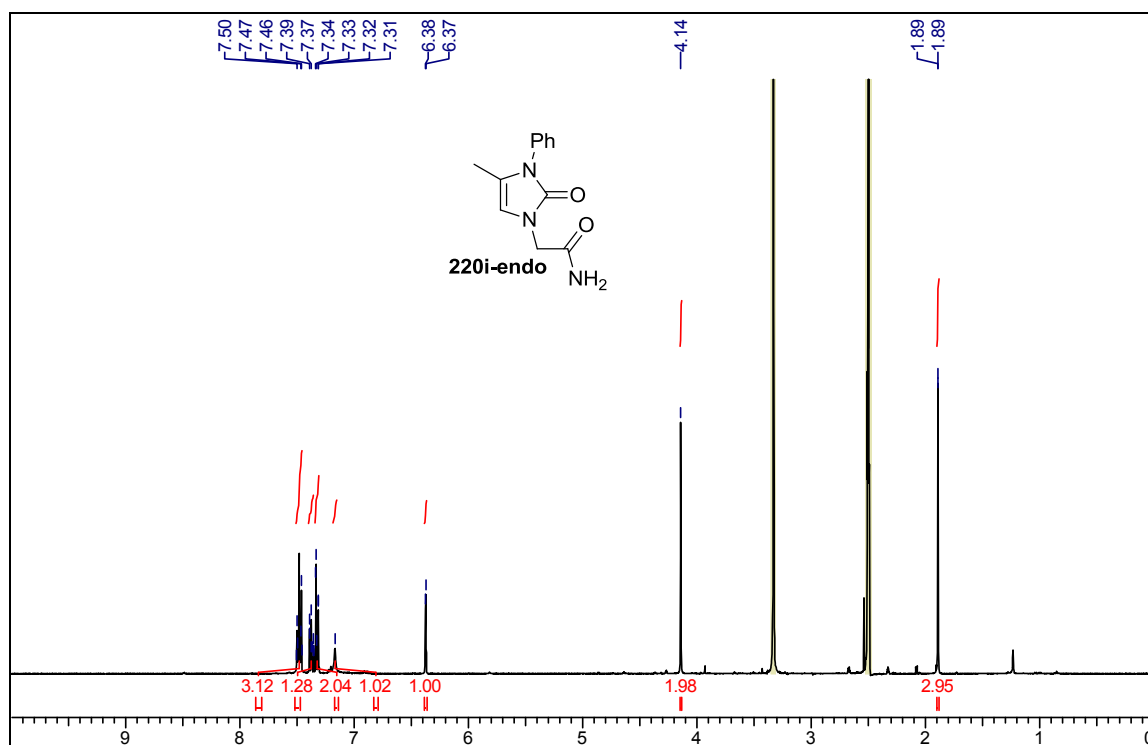
**$^{13}\text{C}$ -HMBC**



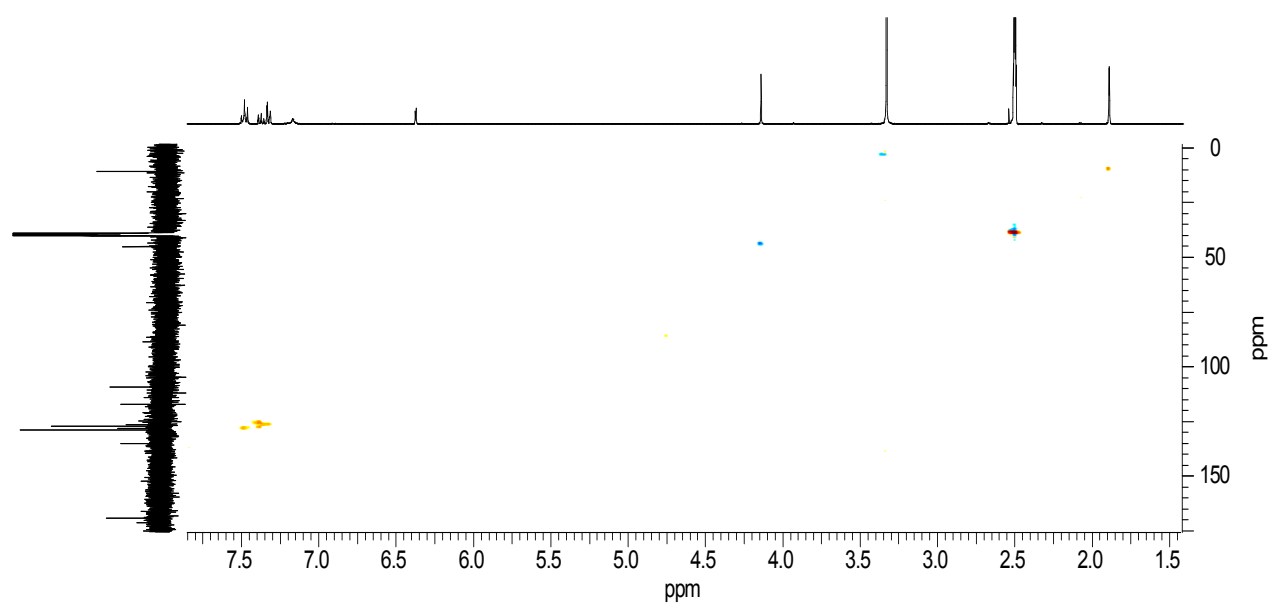
## Espectro IR:



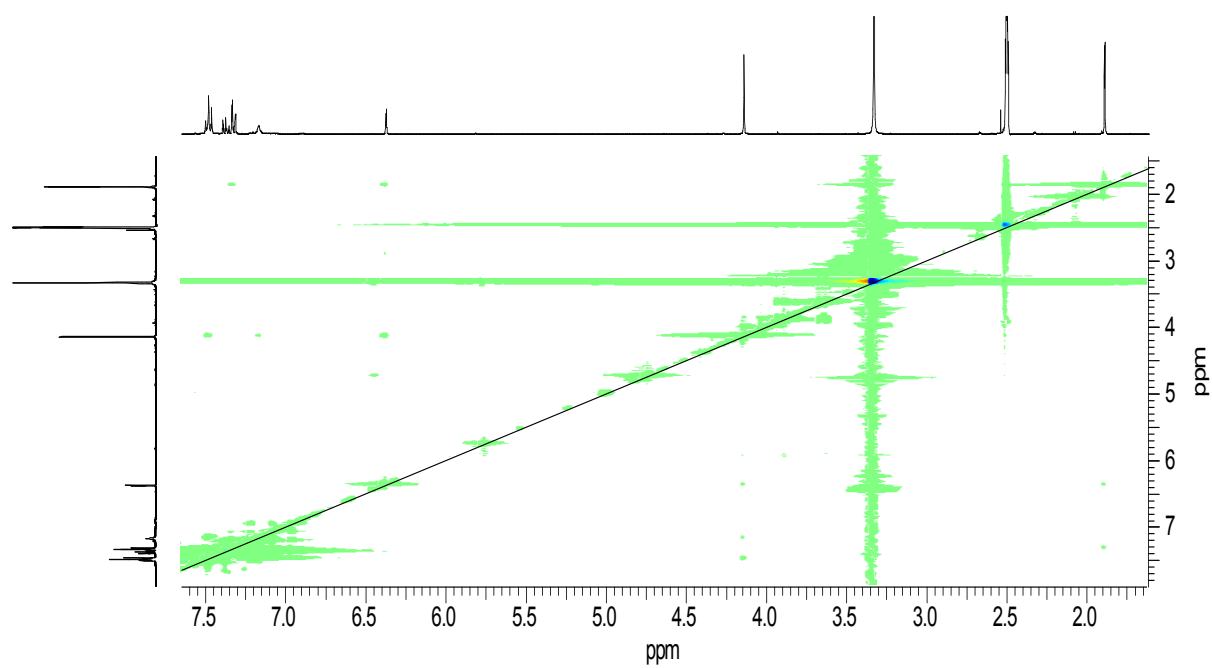
RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^{13}\text{C}$ -HMBC y ROESY ( $\text{DMSO-}d_6$ ) del compuesto 220i-endo



**$^{13}\text{C}$ -HSQC**

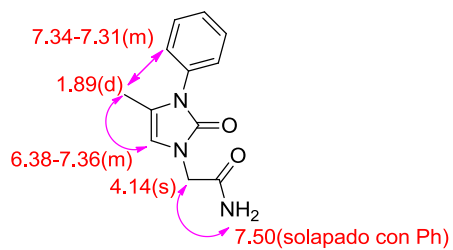


**ROESY**



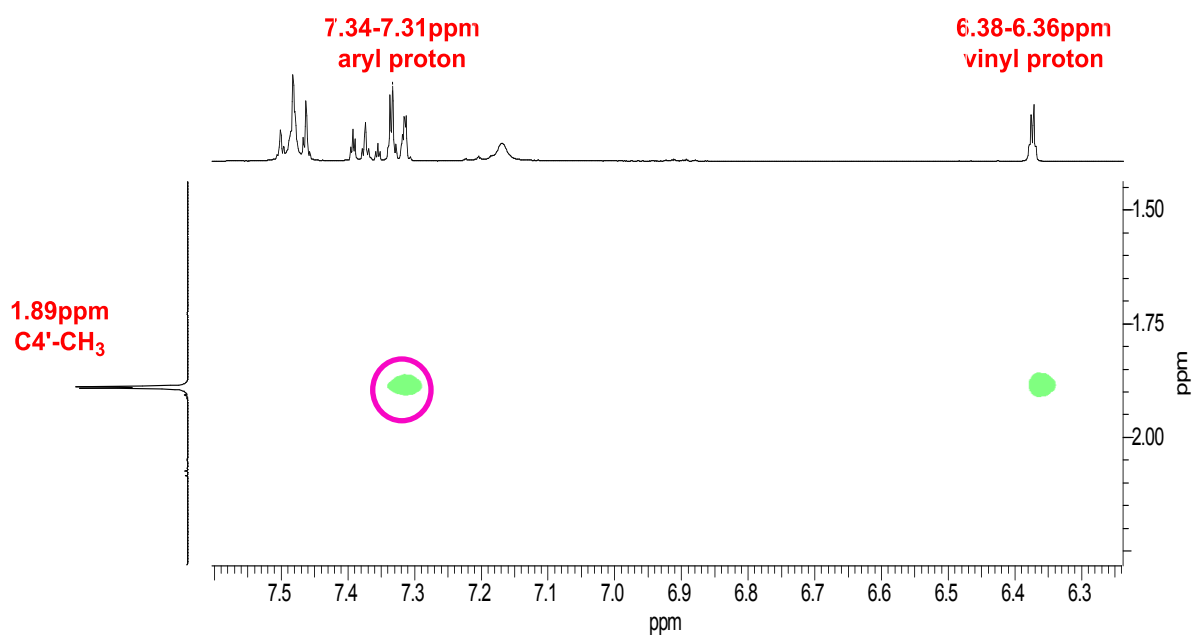
## ZOOM ROESY

Este cross-peak esta resaltado en el zoom del espectro ROESY



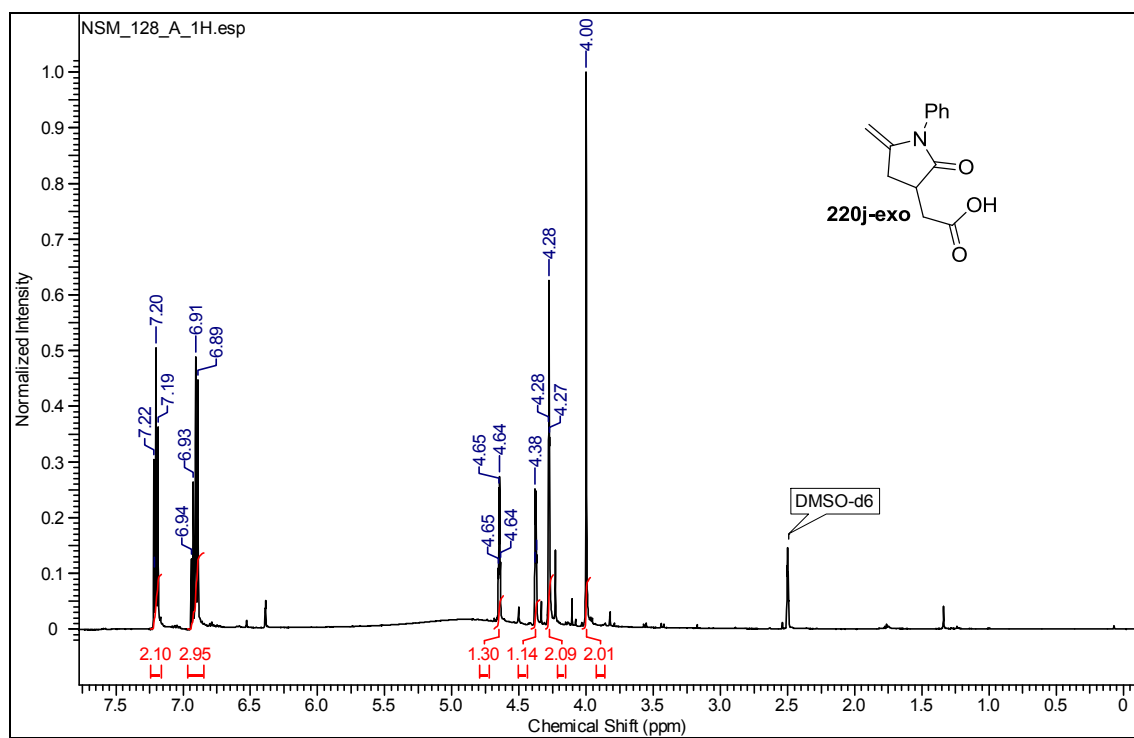
Números en rojo corresponden a los desplazamientos químicos de los protones.

Las flechas indican interacciones ROESY.

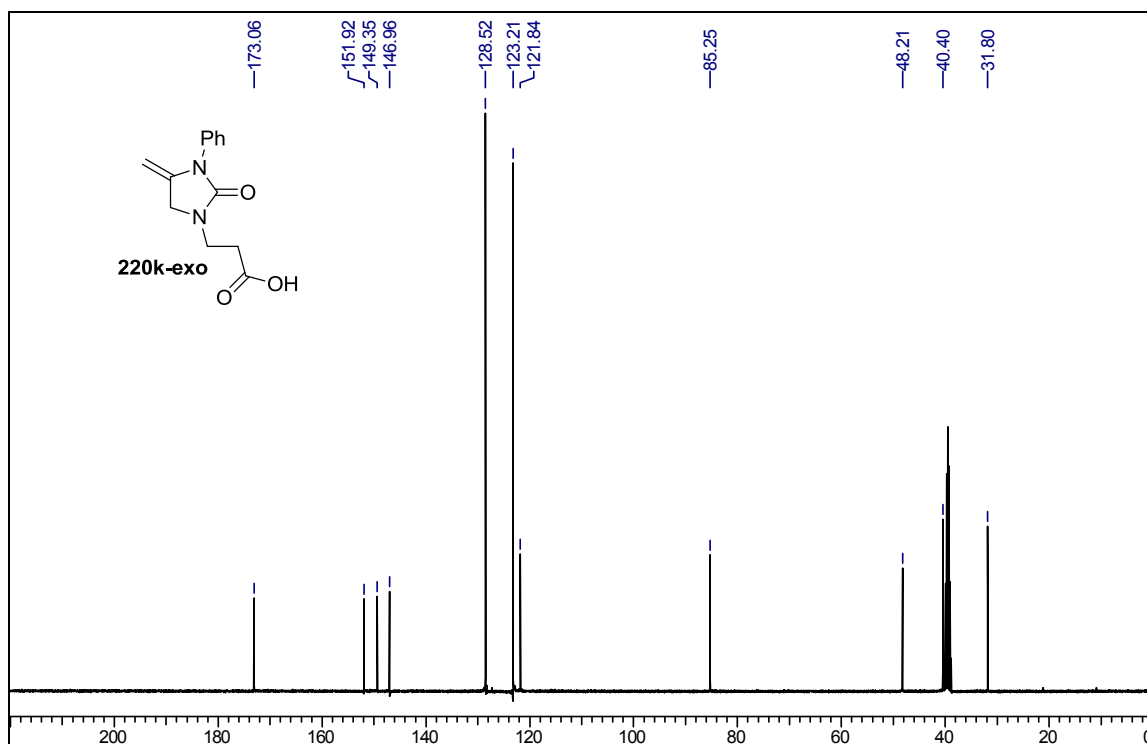
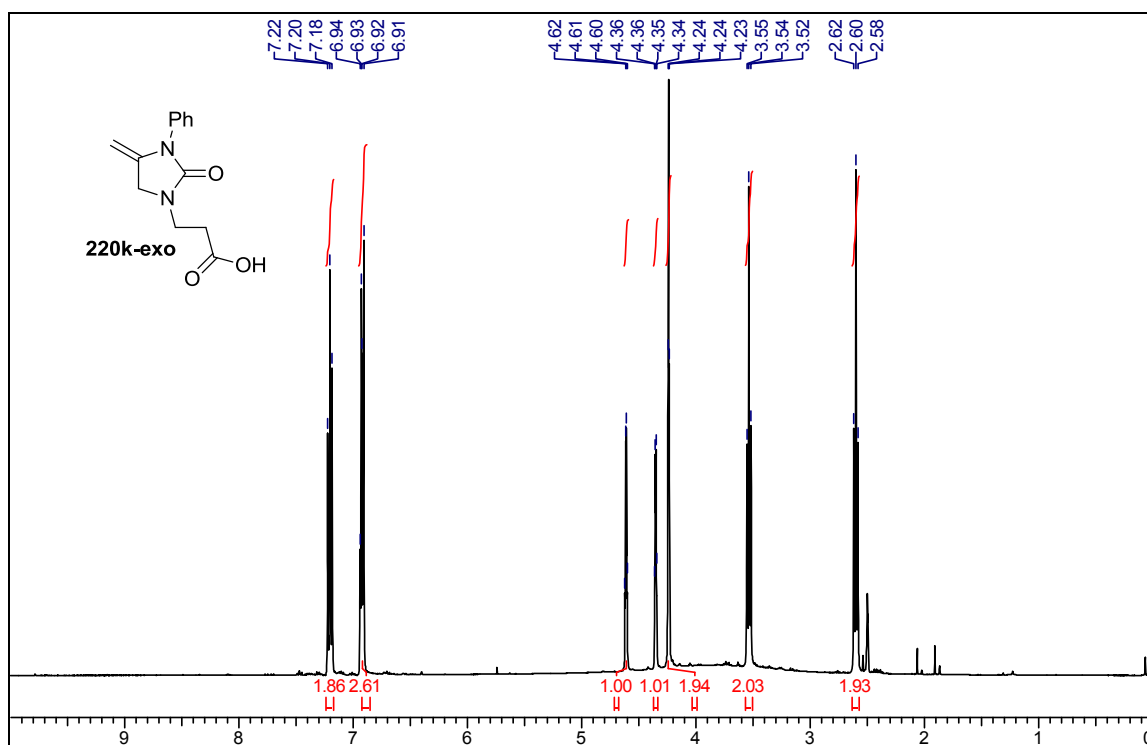




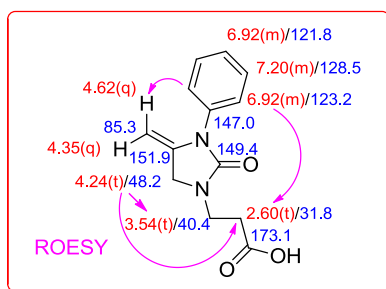
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 220j-exo



RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y ROESY ( $\text{DMSO-}d_6$ ) del compuesto 220k-exo



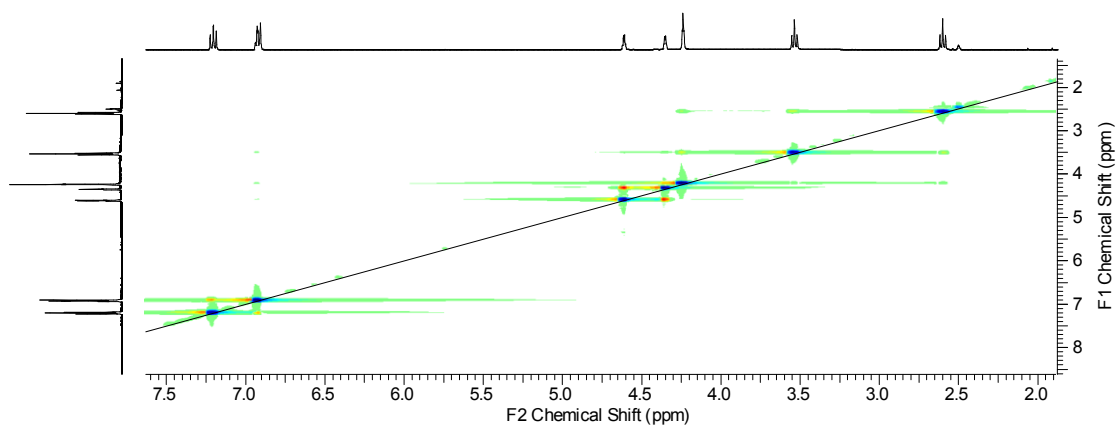
## ROESY



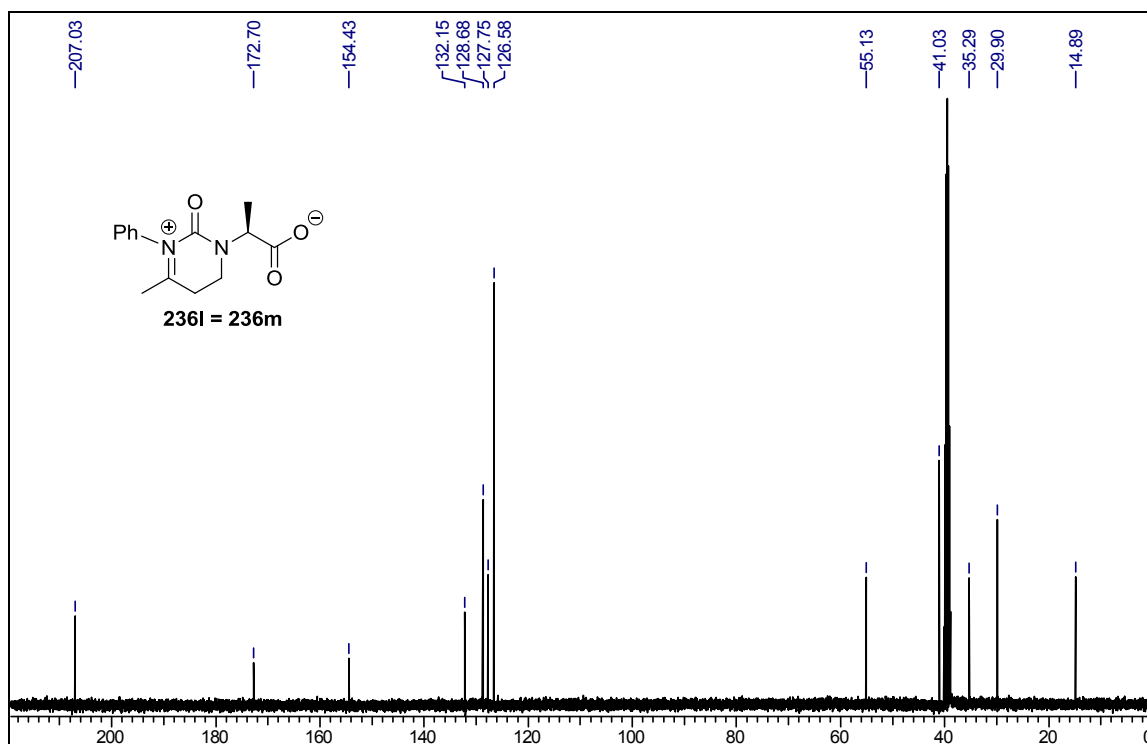
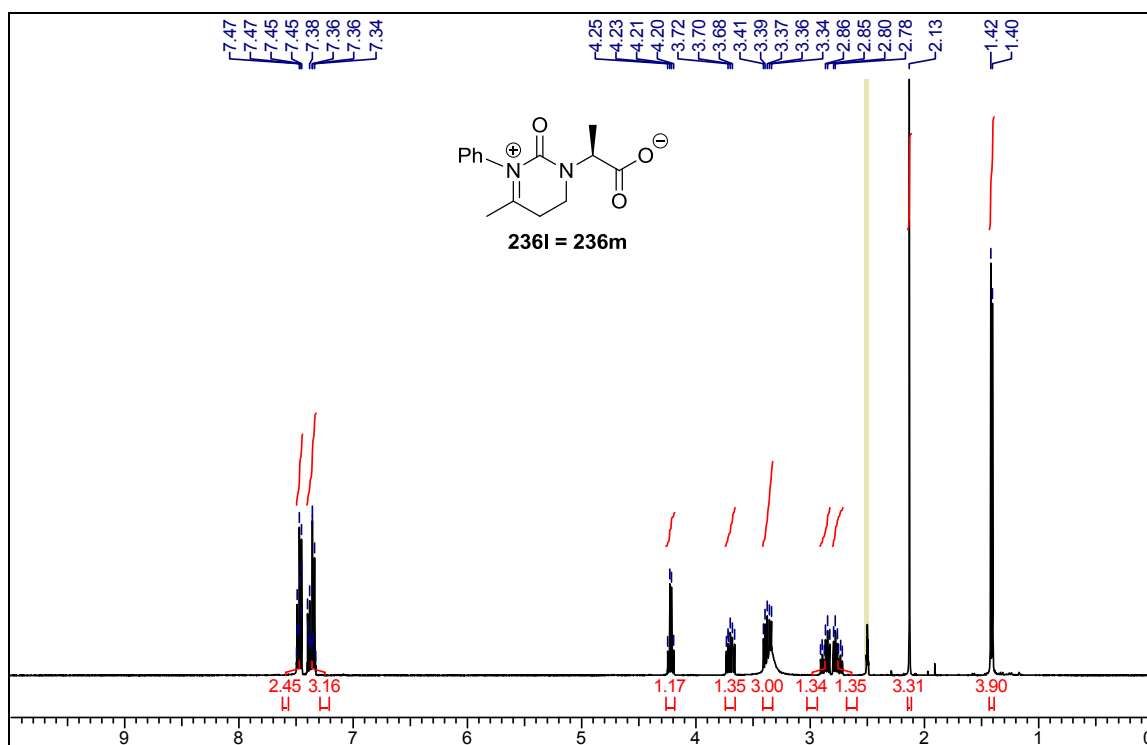
Números en rojo corresponde a los desplazamientos químicos de los protones.

Números en azul corresponde al desplazamiento químico del carbono.

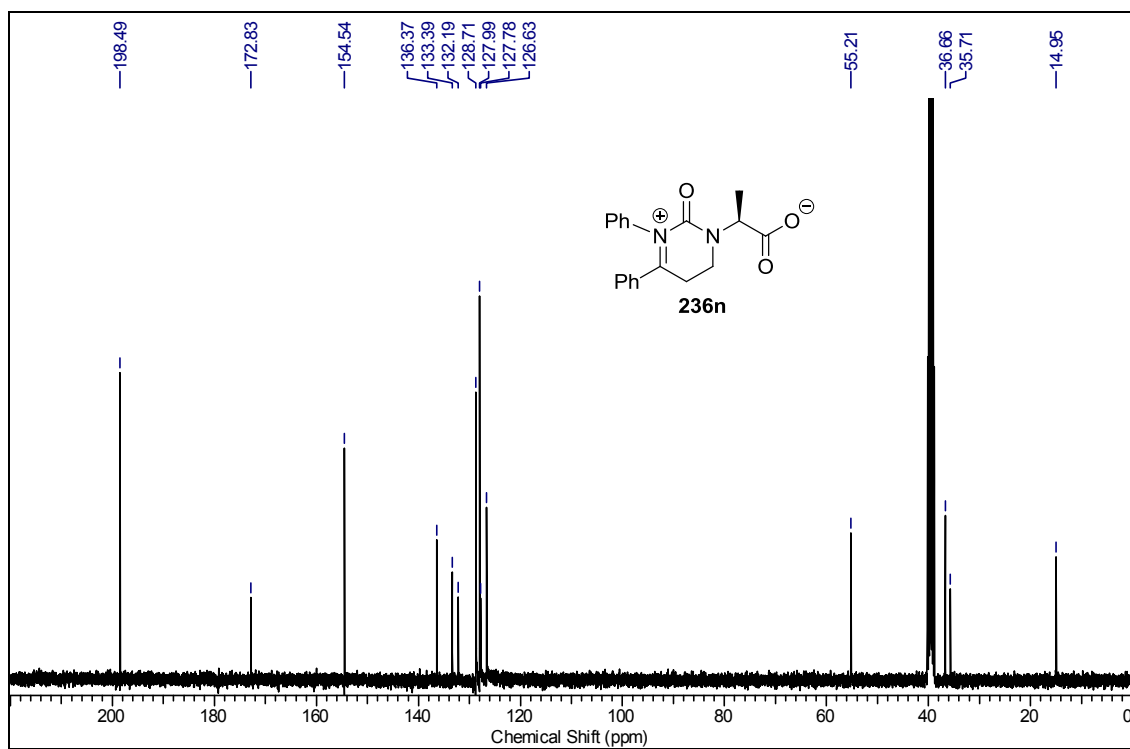
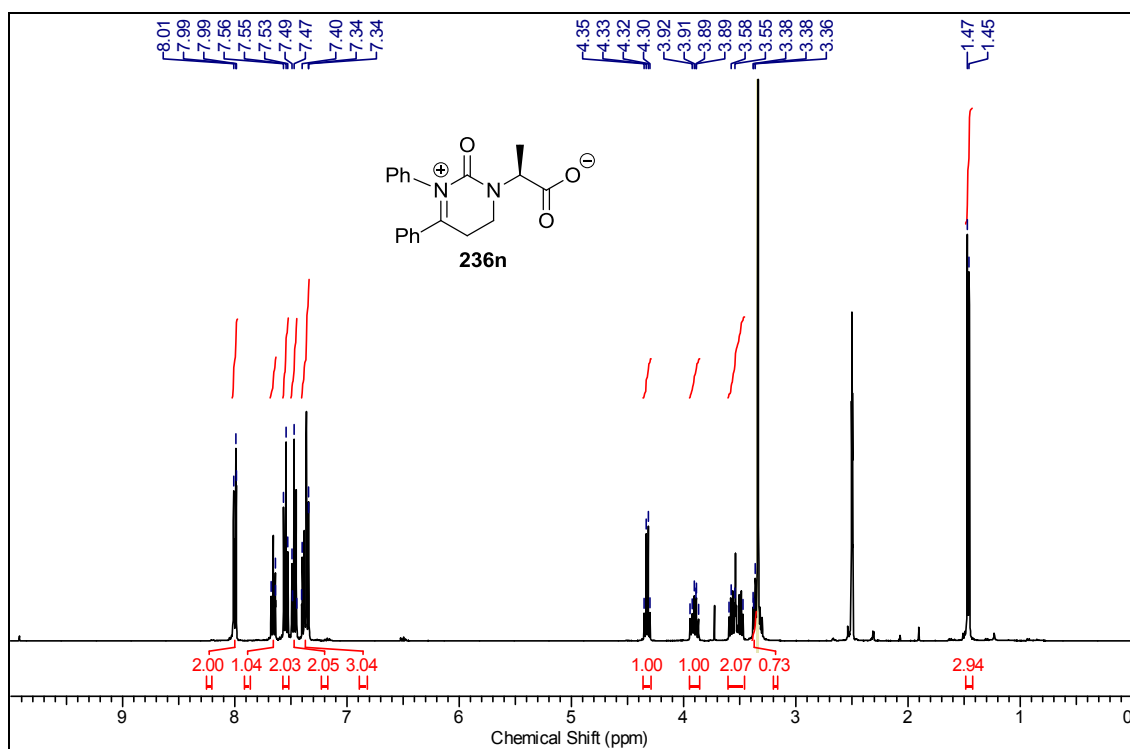
Las flechas indican interacciones ROESY



RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 236l = 236m



RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto 236n





# CAPÍTULO 6:

## ***REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS***





- 1.-Mata, E. G. (1997): "Una nueva era en el descubrimiento de medicamentos Química Combinatoria." *Ciencia Hoy* **7**: 32-43.
- 2.-Merrifield, R. B. (1963): "Solid Phase Peptide Synthesis. Synthesis of a Tetrapeptide." *J. Am. Chem. Soc.* **85** (14): 2149-2154.
- 3.-Nefzi, A.; Ostresh, J. M. and Houghten, R. A. (1997): "The current status of heterocyclic combinatorial libraries." *Chem. Rev.* **97** (2): 449-472.
- 4.-Seneci, P., Ed. (2000). Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies. New York, Wiley & Sons.
- 5.-Czarnik, A. W., Ed. (2001). Solid-Phase Organic Synthesis. New York, John Wiley & Sons.
- 6.-Zaragoza Dörwald, F., Ed. (2002). Organic Synthesis on Solid Phase, 2<sup>nd</sup> ed. Weinheim, Germany, Wiley-VCH.
- 7.-Testero, S. A. and Mata, E. G. (2008): "Prospect of metal-catalyzed C-C forming cross-coupling reactions in modern solid-phase organic synthesis." *J. Comb. Chem.* **10** (4): 487-497.
- 8.-Galloway, W.; Isidro-Llobet, A. and Spring, D. R. (2010): "Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules." *Nat. Commun.* **1**.
- 9.-Vitaku, E.; Smith, D. T. and Njardarson, J. T. (2014): "Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among US FDA Approved Pharmaceuticals." *J. Med. Chem.* **57** (24): 10257-10274.
- 10.-Baumann, M. and Baxendale, I. R. (2013): "An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles." *Beilstein J. Org. Chem* **9**: 2265-2319.
- 11.-Dalvie, D. S., N.; Kang, P.; Loi, C. M. (2010). Influence of Aromatic Rings on ADME Properties of Drugs In Metabolism, Pharmacokinetics and Toxicity of Functional Groups. Metabolism, Pharmacokinetics and Toxicity of Functional Groups; D. A. Smith. Cambridge, Royal Society of Chemistry: 275-327.
- 12.-Taylor, R. D.; MacCoss, M. and Lawson, A. D. G. (2014): "Rings in Drugs." *J. Med. Chem.* **57** (14): 5845-5859.
- 13.-Roughley, S. D. and Jordan, A. M. (2011): "The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates." *J. Med. Chem.* **54** (10): 3451-3479.
- 14.-Cruciani, P.; Stammli, R.; Aubert, C. and Malacria, M. (1996): "New cobalt-catalyzed cycloisomerization of epsilon-acetylenic beta-keto esters. Application to a powerful cyclization reactions cascade." *J. Org. Chem.* **61** (8): 2699-2708.

- 15.-Renaud, J. L.;Aubert, C. and Malacria, M. (1999): "Cobalt-mediated cycloisomerization of delta-substituted epsilon-acetylenic beta-ketoesters construction of angular triquinane by a sequence ene/Pauson-Khand reactions." *Tetrahedron* **55** (16): 5113-5128.
- 16.-Julia, M. (1971): "Free-Radical cyclizations." *Acc. Chem. Res.* **4** (11): 386.
- 17.-Snider, B. B. (1996): "Manganese(III)-based oxidative free-radical cyclizations." *Chem. Rev.* **96** (1): 339-363.
- 18.-Reetz, M. T.;Chatziiosifidis, I. and Schwellnus, K. (1981): "A general procedure for intramolecular alpha-tert-alkylation of carbonyl-compounds." *Angew. Chem. Int. Ed. (English)* **20** (8): 687-689.
- 19.-Reetz, M. T. (1982): "Lewis acid-induced alpha-alkylation of carbonyl-compounds." *Angew. Chem. Int. Ed.* **21** (2): 96-108.
- 20.-Monteiro, N.;Balme, G. and Gore, J. (1991): "Cyclization of Omega-unsaturated Beta-dicarbonylcompounds catalyzed by a Palladium Hydride species. ." *Tetrahedron Lett.* **32** (13): 1645-1648.
- 21.-Monteiro, N.;Gore, J. and Balme, G. (1992): "Formation of Cyclopentane derivatives assisted using a Palladium Hydride Species. Synthesis and mechanism." *Tetrahedron* **48** (46): 10103-10114.
- 22.-Tsukada, N. and Yamamoto, Y. (1997): "Intramolecular hydrocarbonation of epsilon-alkynyl malononitriles catalyzed by palladium olefin complexes." *Angew. Chem. Int. Ed. (English)* **36** (22): 2477-2480.
- 23.-Kennedy-Smith, J. J.;Staben, S. T. and Toste, F. D. (2004): "Gold(I)-catalyzed conia-ene reaction of beta-ketoesters with alkynes." *J. Am. Chem. Soc.* **126** (14): 4526-4527.
- 24.-Mézailles, N.;Ricard, L. and Gagosz, F. (2005): "Phosphine Gold(I) Bis-(trifluoromethanesulfonyl)imidate Complexes as New Highly Efficient and Air-Stable Catalysts for the Cycloisomerization of Enynes." *Org. Lett.* **7** (19): 4133-4136.
- 25.-Staben, S. T.;Kennedy-Smith, J. J. and Toste, F. D. (2004): "Gold (I)-catalyzed 5-endo-dig carbocyclization of acetylenic dicarbonyl compounds." *Angew. Chem. Int. Ed.* **43** (40): 5350-5352.
- 26.-Deng, C. L.;Song, R. J.;Guo, S. M.;Wang, Z. Q. and Li, J. H. (2007): "Copper/silver-cocatalyzed Conia-ene reaction of linear beta-alkynic beta-ketoesters." *Org. Lett.* **9** (24): 5111-5114.
- 27.-Davies, P. W. and Detty-Mambo, C. (2010): "Gold-catalysed room-temperature cycloisomerisation of alkynes and unactivated enolisable ketones." *Org. Biomol. Chem.* **8** (13): 2918-2922.

- 28.-Zhang, D. H.;Liu, Z. J.;Yum, E. K. and Larock, R. C. (2007): "Synthesis of indenenes by the transition metal-mediated carboannulation of alkynes." *J. Org. Chem.* **72** (1): 251-262.
- 29.-Gou, F. R.;Bi, H. P.;Guo, L. N.;Guan, Z. H.;Liu, X. Y. and Liang, Y. M. (2008): "New insight into Ni(II)-catalyzed cyclization reactions of propargylic compounds with soft nucleophiles: Novel indenenes formation." *J. Org. Chem.* **73** (10): 3837-3841.
- 30.-Meguro, M.;Kamijo, S. and Yamamoto, Y. (1996): "Palladium catalyzed intramolecular hydrocarbonation of allenes leading to carbocycles." *Tetrahedron Lett.* **37** (41): 7453-7456.
- 31.-Jiang, X. F.;Ma, X. J.;Zheng, Z. L. and Ma, S. (2008): "Controllable Cyclization Reactions of 2-(2',3'-Allenyl)acetylacetates Catalyzed by Gold and Palladium Affording Substituted Cyclopentene and 4,5-Dihydrofuran Derivatives with Distinct Selectivity." *Chem. Eur. J.* **14** (28): 8572-8578.
- 32.-Pei, T. and Widenhoefer, R. A. (2001): "Palladium-catalyzed intramolecular addition of 1,3-diones to unactivated olefins." *J. Am. Chem. Soc.* **123** (45): 11290-11291.
- 33.-Pei, T. and Widenhoefer, R. A. (2002): "Palladium-catalyzed cyclization of alkenyl beta-keto esters in the presence of chlorotrimethylsilane." *Chem. Commun.* (6): 650-651.
- 34.-Wang, X.;Pei, T.;Han, X. Q. and Widenhoefer, R. A. (2003): "Palladium-catalyzed intramolecular hydroalkylation of unactivated olefins with dialkyl ketones." *Org. Lett.* **5** (15): 2699-2701.
- 35.-Han, X. Q.;Wang, X.;Pei, T. and Widenhoefer, R. A. (2004): "Palladium-catalyzed intramolecular hydroalkylation of alkenyl-beta-keto esters, alpha-aryl ketones, and alkyl ketones in the presence of Me<sub>3</sub>SiCl or HCl." *Chem. Eur. J.* **10** (24): 6333-6342.
- 36.-Zhou, C. Y. and Che, C. M. (2007): "Highly efficient Au(I)-catalyzed intramolecular addition of beta-ketoamide to unactivated alkenes." *J. Am. Chem. Soc.* **129** (18): 5828-+.
- 37.-Haskins, C. M. and Knight, D. W. (2002): "Sulfonamides as novel terminators of cationic cyclisations." *Chem. Commun.* (22): 2724-2725.
- 38.-Shapiro, N. D.;Rauniyar, V.;Hamilton, G. L.;Wu, J. and Toste, F. D. (2011): "Asymmetric additions to dienes catalysed by a dithiophosphoric acid." *Nature* **470** (7333): 245-+.
- 39.-Seayad, J.;Tillack, A.;Hartung, C. G. and Beller, M. (2002): "Base-catalyzed hydroamination of olefins: An environmentally friendly route to amines." *Adv. Synth. Catal.* **344** (8): 795-813.

- 40.-Martinez, P. H.;Hultzs, K. C. and Hampel, F. (2006): "Base-catalysed asymmetric hydroamination/cyclisation of aminoalkenes utilising a dimeric chiral diamidobinaphthyl dilithium salt." *Chem. Commun.* (21): 2221-2223.
- 41.-Crimmin, M. R.;Casely, I. J. and Hill, M. S. (2005): "Calcium-mediated intramolecular hydroamination catalysis." *J. Am. Chem. Soc.* **127** (7): 2042-2043.
- 42.-Zhang, X. M.;Emge, T. J. and Hultzs, K. C. (2010): "Intramolecular Aminoalkene Hydroamination Catalyzed by Magnesium Complexes Containing Multidentate Phenoxyamine Ligands." *Organometallics* **29** (22): 5871-5877.
- 43.-Hong, S. and Marks, T. J. (2004): "Organolanthanide-Catalyzed Hydroamination." *Acc. Chem. Res.* **37** (9): 673-686.
- 44.-Severin, R. and Doye, S. (2007): "The catalytic hydroamination of alkynes." *Chem. Soc. Rev.* **36** (9): 1407-1420.
- 45.-Pohlki, F. and Doye, S. (2003): "The catalytic hydroamination of alkynes." *Chem. Soc. Rev.* **32** (2): 104-114.
- 46.-Hultzs, K. C. (2005): "Transition metal-catalyzed asymmetric hydroamination of alkenes (AHA)." *Adv. Synth. Catal.* **347** (2-3): 367-391.
- 47.-Chemler, S. R. (2009): "The enantioselective intramolecular aminative functionalization of unactivated alkenes, dienes, allenes and alkynes for the synthesis of chiral nitrogen heterocycles." *Org. Biomol. Chem.* **7** (15): 3009-3019.
- 48.-Hultzs, K. C. (2005): "Catalytic asymmetric hydroamination of non-activated olefins." *Org. Biomol. Chem.* **3** (10): 1819-1824.
- 49.-Muller, T. E.;Grosche, M.;Herdtweck, E.;Pleier, A. K.;Walter, E. and Yan, Y. K. (2000): "Developing transition-metal catalysts for the intramolecular hydroamination of alkynes." *Organometallics* **19** (2): 170-183.
- 50.-Kang, J. E.;Kim, H. B.;Lee, J. W. and Shin, S. (2006): "Gold(I)-catalyzed intramolecular hydroamination of alkyne with trichloroacetimidates." *Org. Lett.* **8** (16): 3537-3540.
- 51.-Hashmi, A. S. K.;Rudolph, M.;Schymura, S.;Visus, J. and Frey, W. (2006): "Gold catalysis: Alkylideneoxazolines and -oxazoles from intramolecular hydroamination of an alkyne by a trichloroacetimide." *Eur. J. Org. Chem.* (21): 4905-4909.
- 52.-Ritter, S.;Horino, Y.;Lex, J. and Schmalz, H. G. (2006): "Gold-catalyzed cyclization of O-propargyl carbamates under mild conditions: A convenient access to 4-alkylidene-2-oxazolidinones." *Synlett* (19): 3309-3313.
- 53.-Yeom, H. S.;Lee, E. S. and Shin, S. (2007): "Gold(I)-catalyzed hydroaminative cyclization leading to 2,5-dihydroisoxazole." *Synlett* (14): 2292-2294.

- 54.-Yu, Y.;Stephenson, G. A. and Mitchell, D. (2006): "A regioselective synthesis of 3-benzazepinones via intramolecular hydroamidation of acetylenes." *Tetrahedron Lett.* **47** (23): 3811-3814.
- 55.-Zhang, L.;Ye, D. J.;Zhou, Y.;Liu, G. N.;Feng, E. G.;Jiang, H. L. and Liu, H. (2010): "Regioselective Synthesis of 3-Benzazepinones and Unexpected 5-Bromo-3-benzazepinones." *J. Org. Chem.* **75** (11): 3671-3677.
- 56.-Knight, D. W. and Sharland, C. M. (2004): "On the formation of beta-hydroxy-dihydropyrroles from metal-catalysed cyclisations of gamma-ynyl-beta-hydroxy-alpha-amino esters." *Synlett* (1): 119-121.
- 57.-Robinson, R. S.;Dovey, M. C. and Gravestock, D. (2004): "Silver-catalysed hydroamination: synthesis of functionalised pyrroles." *Tetrahedron Lett.* **45** (36): 6787-6789.
- 58.-Robinson, R. S.;Dovey, M. C. and Gravestock, D. (2005): "Silver-catalyzed hydroamination: Synthesis of N-bridgehead pyrroles, incorporating a protection-deprotection strategy for preparation of cyclic secondary vinylogous carbamates." *Eur. J. Org. Chem.* (3): 505-511.
- 59.-Monge, D.;Jensen, K. L.;Franke, P. T.;Lykke, L. and Jørgensen, K. A. (2010): "Asymmetric One-Pot Sequential Organo- and Gold Catalysis for the Enantioselective Synthesis of Dihydropyrrole Derivatives." *Chem. Eur. J.* **16** (31): 9478-9484.
- 60.-Gimeno, A.;Medio-Simon, M.;de Arellano, C. R.;Asensio, G. and Cuenca, A. B. (2010): "NHC-Stabilized Gold(I) Complexes: Suitable Catalysts for 6-exo-dig Heterocyclization of 1-(o-Ethynylaryl)ureas." *Org. Lett.* **12** (9): 1900-1903.
- 61.-Tsuhaiko, A.;Oikawa, D.;Sakai, K. and Okamoto, S. (2008): "Copper-catalyzed intramolecular hydroamination of allenylamines to 3-pyrrolines or 2-alkenylpyrrolidines." *Tetrahedron Lett.* **49** (46): 6529-6532.
- 62.-Mitasev, B. and Brummond, K. M. (2006): "Synthesis of Functionalized  $\Delta^3$ -Pyrrolines via a Ag(I)-Catalyzed Cyclization of Amino Acid Derived Allenes." *Synlett* **2006** (18): 3100-3104.
- 63.-Morita, N. and Krause, N. (2004): "Gold catalysis in organic synthesis: Efficient cycloisomerization of alpha-aminoallenes to 3-pyrrolines." *Org. Lett.* **6** (22): 4121-4123.
- 64.-Morita, N. and Krause, N. (2006): "Gold-Catalyzed Cycloisomerization of  $\alpha$ -Aminoallenes to 3-Pyrrolines –Optimization and Mechanistic Studies." *Eur. J. Org. Chem.* **2006** (20): 4634-4641.
- 65.-Winter, C. and Krause, N. (2009): "Structural Diversity through Gold Catalysis: Stereoselective Synthesis of N-Hydroxypyrrolines, Dihydroisoxazoles, and Dihydro-1,2-oxazines." *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (34): 6339-6342.

- 66.-Lee, P. H.;Kim, H.;Lee, K.;Kim, M.;Noh, K.;Kim, H. and Seomoon, D. (2005): "The Indium-Mediated Selective Introduction of Allenyl and Propargyl Groups at the C4-Position of 2-Azetidinones and the AuCl<sub>3</sub>-Catalyzed Cyclization of 4-Allenyl-2-azetidinones." *Angew. Chem. Int. Ed.* **44** (12): 1840-1843.
- 67.-Abbiati, G.;Beccalli, E.;Broggini, G.;Martinelli, M. and Paladino, G. (2006): "Pd-Catalyzed Cyclization of 1-Allyl-2-indolecarboxamides by Intramolecular Amidation of Unactivated Ethylenic Bond." *Synlett* **2006** (01): 0073-0076.
- 68.-Bender, C. F. and Widenhoefer, R. A. (2005): "Platinum-catalyzed intramolecular hydroamination of unactivated olefins with secondary alkylamines." *J. Am. Chem. Soc.* **127** (4): 1070-1071.
- 69.-Liu, X. Y.;Li, C. H. and Che, C. M. (2006): "Phosphine gold(I)-catalyzed hydroamination of alkenes under thermal and microwave-assisted conditions." *Org. Lett.* **8** (13): 2707-2710.
- 70.-Xu, X.;Liu, J.;Liang, L.;Li, H. and Li, Y. (2009): "Iron-Catalyzed Regioselective Hydroaryloxylation of C-C Triple Bonds: An Efficient Synthesis of 2H-1-Benzopyran Derivatives." *Adv. Synth. Catal.* **351** (16): 2599-2604.
- 71.-Pale, P. and Chuche, J. (2000): "Silver-Catalyzed Cyclization of Acetylenic Alcohols: Synthesis of Functionalized 2-Methylene-oxolanes." *Eur. J. Org. Chem.* **2000** (6): 1019-1025.
- 72.-Harkat, H.;Weibel, J.-M. and Pale, P. (2007): "Synthesis of functionalized THF and THP through Au-catalyzed cyclization of acetylenic alcohols." *Tetrahedron Lett.* **48** (8): 1439-1442.
- 73.-Harkat, H.;Blanc, A.;Weibel, J. M. and Pale, P. (2008): "Versatile and expeditious synthesis of aurones via Au(I)-catalyzed cyclization." *J. Org. Chem.* **73** (4): 1620-1623.
- 74.-Furstner, A. and Davies, P. W. (2005): "Heterocycles by PtCl<sub>2</sub> catalyzed intramolecular carboalkoxylation or carboamination of alkynes." *J. Am. Chem. Soc.* **127** (43): 15024-15025.
- 75.-Hoffmann-Roder, A. and Krause, N. (2001): "Gold(III) chloride catalyzed cyclization of alpha-hydroxyallenes to 2,5-dihydrofurans." *Org. Lett.* **3** (16): 2537-2538.
- 76.-Alcaide, B.;Almendros, P. and Rodriguez-Acebes, R. (2006): "Efficient entry to diversely functionalized spirocyclic oxindoles from isatins through carbonyl-addition/cyclization reaction sequences." *J. Org. Chem.* **71** (6): 2346-2351.
- 77.-Eom, D.;Kang, D. and Lee, P. H. (2010): "Synthesis of 2-Alkyl- and Aryl-3-ethoxycarbonyl-2,5-dihydrofurans through Gold-Catalyzed Intramolecular Hydroalkoxylation." *J. Org. Chem.* **75** (21): 7447-7450.



- 78.-Poonoth, M. and Krause, N. (2009): "Stereoselective Synthesis of Conjugated Bisallenols as Precursors of Novel Bis(2,5-dihydrofuran) Derivatives." *Adv. Synth. Catal.* **351** (1-2): 117-122.
- 79.-Deutsch, C.;Gockel, B.;Hoffmann-Röder, A. and Krause, N. (2007): "Golden Opportunities in Stereoselective Catalysis: Optimization of Chirality Transfer and Catalyst Efficiency in the Gold-Catalyzed Cycloisomerization of  $\alpha$ -Hydroxyallenes to 2,5-Dihydrofurans." *Synlett* **2007** (11): 1790-1794.
- 80.-Yang, C.-G.;Reich, N. W.;Shi, Z. and He, C. (2005): "Intramolecular Additions of Alcohols and Carboxylic Acids to Inert Olefins Catalyzed by Silver(I) Triflate." *Org. Lett.* **7** (21): 4553-4556.
- 81.-Ikuyo, K.;Hironori, T.;Tatsuya, T. and Hidehiro, S. (2007): "Lewis Acid Character of Zero-valent Gold Nanoclusters under Aerobic Conditions: Intramolecular Hydroalkoxylation of Alkenes." *Chem. Lett.* **36** (5): 646-647.
- 82.-Komeyama, K.;Morimoto, T.;Nakayama, Y. and Takaki, K. (2007): "Cationic iron-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation of unactivated olefins." *Tetrahedron Lett.* **48** (18): 3259-3261.
- 83.-Ohta, T.;Kataoka, Y.;Miyoshi, A.;Oe, Y.;Furukawa, I. and Ito, Y. (2007): "Ruthenium-catalyzed intramolecular cyclization of hetero-functionalized allylbenzenes." *J. Organomet. Chem.* **692** (1-3): 671-677.
- 84.-Ito, Y.;Kato, R.;Hamashima, K.;Kataoka, Y.;Oe, Y.;Ohta, T. and Furukawa, I. (2007): "Intramolecular cyclization of phenol derivatives with CC double bond in a side chain." *J. Organomet. Chem.* **692** (1-3): 691-697.
- 85.-Bellina, F.;Ciucci, D.;Vergamini, P. and Rossi, R. (2000): "Regioselective Synthesis of Natural and Unnatural (Z)-3-(1-Alkylidene)phthalides and 3-Substituted Isocoumarins Starting from Methyl 2-Hydroxybenzoates." *Tetrahedron* **56** (16): 2533-2545.
- 86.-Genin, E.;Toullec, P. Y.;Antoniotti, S.;Brancour, C.;Genet, J. P. and Michelet, V. (2006): "Room temperature Au(I)-catalyzed exo-selective cycloisomerization of acetylenic acids: An entry to functionalized gamma-lactones." *J. Am. Chem. Soc.* **128** (10): 3112-3113.
- 87.-Genin, E.;Toullec, P. Y.;Marie, P.;Antoniotti, S.;Brancour, C.;Genet, J. P. and Michelet, V. (2007): "Gold catalysis in organic synthesis: efficient intramolecular cyclization of gamma-acetylenic carboxylic acids to 5-exo-alkylidene-butyrolactones." *Arkivoc*: 67-78.
- 88.-Harkat, H.;Weibel, J. M. and Pale, P. (2006): "A mild access to gamma- or delta-alkylidene lactones through gold catalysis." *Tetrahedron Lett.* **47** (35): 6273-6276.
- 89.-Sun, C. H.;Fang, Y. W.;Li, S.;Zhang, Y.;Zhao, Q. W.;Zhu, S. N. and Li, C. Z. (2009): "Synthesis of Enol Lactones via Cu(I)-Catalyzed Intramolecular O-Vinylation of Carboxylic Acids." *Org. Lett.* **11** (18): 4084-4087.

- 90.-Mindt, T. L. and Schibli, R. (2007): "Cu(I)-catalyzed intramolecular cyclization of alkynoic acids in aqueous media: A "Click Side Reaction"." *J. Org. Chem.* **72** (26): 10247-10250.
- 91.-Huo, Z.;Patil, N. T.;Jin, T.;Pahadi, N. K. and Yamamoto, Y. (2007): "Suppression of  $\beta$ -Hydride Elimination in the Intramolecular Hydrocarboxylation of Alkynes leading to the Formation of Lactones." *Adv. Synth. Catal.* **349** (4-5): 680-684.
- 92.-Rammah, M. M.;Othman, M.;Ciamala, K.;Strohmman, C. and Rammah, M. B. (2008): "Silver-catalyzed spirolactonization: first synthesis of spiroisindole- $\gamma$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactones." *Tetrahedron* **64** (16): 3505-3516.
- 93.-Ma, S.;Yu, Z. and Wu, S. (2001): "CuCl-Catalyzed cycloisomerization reaction of 1,2-allenyl carboxylic acids. A cost-effective synthesis of  $\beta$ -unsubstituted butenolides." *Tetrahedron* **57** (8): 1585-1588.
- 94.-Wan, Z. H. and Nelson, S. G. (2000): "Optically active allenes from beta-lactone templates: Asymmetric total synthesis of (-)-malyngolide." *J. Am. Chem. Soc.* **122** (42): 10470-10471.
- 95.-Komeyama, K.;Mieno, Y.;Yukawa, S.;Morimoto, T. and Takaki, K. (2007): "Cationic iron-catalyzed addition of carboxylic acids to olefins." *Chem. Lett.* **36** (6): 752-753.
- 96.-Adrio, L. A.;Quek, L. S.;Taylor, J. G. and Kuok Hii, K. (2009): "Copper-catalysed intramolecular O-H addition to unactivated alkenes." *Tetrahedron* **65** (50): 10334-10338.
- 97.-Goo;Ohlmann, D. M. and Dierker, M. (2010): "Silver triflate-catalysed synthesis of [gamma]-lactones from fatty acids." *Green Chem.* **12** (2): 197-200.
- 98.-Gorin, D. J. and Toste, F. D. (2007): "Relativistic effects in homogeneous gold catalysis." *Nature* **446** (7134): 395-403.
- 99.-Pekka Pyykko, J.-P. C. (1979): "Relativity and the Periodic System of Elements." *Acc. Chem. Res.* **12**: 276-281.
- 100.-Yao, X. and Li, C. J. (2006): "Water-triggered and gold(I)-catalyzed cascade addition/cyclization of terminal alkynes with ortho-alkynylaryl aldehyde." *Org. Lett.* **8** (9): 1953-1955.
- 101.-Nolan, S. P. (2007): "Organic chemistry - Catalytic gold rush." *Nature* **445** (7127): 496-497.
- 102.-Schmidbaur, H. (1995): "Gold-Chemie: ein Eldorado." *Naturw. Rdsch.* **48**: 443-451. .
- 103.-Hashmi, A. S. K. (2007): "Gold-catalyzed organic reactions." *Chem. Rev.* **107** (7): 3180-3211.



- 104.-Hashmi, A. S. K. and Hutchings, G. J. (2006): "Gold catalysis." *Angew. Chem. Int. Ed.* **45** (47): 7896-7936.
- 105.-Gorin, D. J.;Sherry, B. D. and Toste, F. D. (2008): "Ligand effects in homogeneous Au catalysis." *Chem. Rev.* **108** (8): 3351-3378.
- 106.-Shen, H. C. (2008): "Recent advances in syntheses of heterocycles and carbocycles via homogeneous gold catalysis. Part 1: Heteroatom addition and hydroarylation reactions of alkynes, allenes, and alkenes." *Tetrahedron* **64** (18): 3885-3903.
- 107.-Hashmi, A. S. K. (2010): "Homogeneous Gold Catalysis Beyond Assumptions and Proposals-Characterized Intermediates." *Angew. Chem. Int. Ed.* **49** (31): 5232-5241.
- 108.-Hashmi, A. S. K. and Rudolph, M. (2008): "Gold catalysis in total synthesis." *Chem. Soc. Rev.* **37** (9): 1766-1775.
- 109.-Zhang, Z. and Shi, M. (2010): "Gold(I)-Catalyzed Domino Reaction of Aziridiny Alkynes." *Chem. Eur. J.* **16** (26): 7725-7729.
- 110.-Muzart, J. (2008): "Gold-catalysed reactions of alcohols: isomerisation, inter- and intramolecular reactions leading to C-C and C-heteroatom bonds." *Tetrahedron* **64** (25): 5815-5849.
- 111.-Arcadi, A. (2008): "Alternative synthetic methods through new developments in catalysis by gold." *Chem. Rev.* **108** (8): 3266-3325.
- 112.-Hashmi, A. S. K.;Blanco, M. C.;Fischer, D. and Bats, J. W. (2006): "Gold catalysis: Evidence for the in-situ reduction of gold(III) during the cyclization of allenyl carbinols." *Eur. J. Org. Chem.* (6): 1387-1389.
- 113.-Shen, H. C. (2008): "Recent advances in syntheses of carbocycles and heterocycles via homogeneous gold catalysis. Part 2: Cyclizations and cycloadditions." *Tetrahedron* **64** (34): 7847-7870.
- 114.-Rudolph, M. and Hashmi, A. S. K. (2012): "Gold catalysis in total synthesis-an update." *Chem. Soc. Rev.* **41** (6): 2448-2462.
- 115.-Teles, J. H.;Brode, S. and Chabanas, M. (1998): "Cationic gold(I) complexes: Highly efficient catalysts for the addition of alcohols to alkynes." *Angew. Chem. Int. Ed.* **37** (10): 1415-1418.
- 116.-Hashmi, A. S. K.;Schwarz, L.;Choi, J. H. and Frost, T. M. (2000): "A new gold-catalyzed C-C bond formation." *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (13): 2285-2288.
- 117.-Hashmi, A. S. K.;Frost, T. M. and Bats, J. W. (2000): "Highly selective gold-catalyzed arene synthesis." *J. Am. Chem. Soc.* **122** (46): 11553-11554.

- 118.-Corma, A.;Leyva-Perez, A. and Sabater, M. J. (2011): "Gold-Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond-Forming Reactions." *Chem. Rev.* **111** (3): 1657-1712.
- 119.-Jimenez-Nunez, E. and Echavarren, A. M. (2007): "Molecular diversity through gold catalysis with alkynes." *Chem. Commun.* (4): 333-346.
- 120.-Rudolph, M. and Hashmi, A. S. K. (2011): "Heterocycles from gold catalysis." *Chem. Commun.* **47** (23): 6536-6544.
- 121.-Shen, H. C. and Graham, T. H. (2013): "Gold-catalyzed formation of heterocycles - an enabling new technology for medicinal chemistry." *Drug Discov Today Technol* **10** (1): e3-14.
- 122.-Arcadi, A. (2014). Gold Catalyzed Synthesis of Heterocycles. Gold Catalysis: An Homogeneous Approach. F. D. Toste and V. Michelet, Imperial College Press: 175-224.
- 123.-Brea, R. J.;Lopez-Deber, M. P.;Castedo, L. and Granja, J. R. (2006): "Synthesis of omega-(hetero)arylalkynylated alpha-amino acid by sonogashira-type reactions in aqueous media." *J. Org. Chem.* **71** (20): 7870-7873.
- 124.-Wolf, L. B.;Tjen, K.;ten Brink, H. T.;Blaauw, R. H.;Hiemstra, H.;Schoemaker, H. E. and Rutjes, F. (2002): "Palladium-catalyzed cyclization reactions of acetylene-containing amino acids." *Adv. Synth. Catal.* **344** (1): 70-83.
- 125.-Kadziński, D.;Hildebrandt, D.;Merz, K. and Dyker, G. (2006): "Isoindoles and dihydroisoquinolines by gold-catalyzed intramolecular hydroamination of alkynes." *Chem. Commun.* (6): 661-662.
- 126.-Vachhani, D. D.;Galli, M.;Jacobs, J.;Van Meervelt, L. and Van der Eycken, E. V. (2013): "Synthesis of (spiro)cyclopentapyridinones via C-sp<sup>3</sup>-H functionalization: a post-Ugi gold-catalyzed regioselective tandem cyclization." *Chem. Commun.* **49** (64): 7171-7173.
- 127.-Strambeanu, I. and White, M. C. (2013): "Catalyst-Controlled C-O versus C-N Allylic Functionalization of Terminal Olefins." *J. Am. Chem. Soc.* **135** (32): 12032-12037.
- 128.-Burke, M. D. and Schreiber, S. L. (2004): "A planning strategy for diversity-oriented synthesis." *Angew. Chem. Int. Ed.* **43** (1): 46-58.
- 129.-Kotha, S.;Goyal, D.;Thota, N. and Srinivas, V. (2012): "Synthesis of Modified Phenylalanine Peptides by Cross Enyne Metathesis and a Diels-Alder Reaction as Key Steps." *Eur. J. Org. Chem.* (9): 1843-1850.
- 130.-Young, D. D.;Torres-Kolbus, J. and Deiters, A. (2008): "Microwave-assisted synthesis of unnatural amino acids." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18** (20): 5478-5480.

- 131.-Wolf, Larissa B.;Sonke, T.;Tjen, Kim C. M. F.;Kaptein, B.;Broxterman, Quirinus B.;Schoemaker, Hans E. and Rutjes, Floris P. J. T. (2001): "A Biocatalytic Route to Enantiomerically Pure Unsaturated  $\alpha$ -H- $\alpha$ -Amino Acids." *Adv. Synth. Catal.* **343** (6-7): 662-674.
- 132.-Haruka, Y.;Takahiro, H. and Toyonobu, U. (2015): "Total Synthesis of the COPD Biomarker Desmosine via Stepwise Sonogashira Cross-Coupling Reactions." *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **88** (5): 673-683.
- 133.-Okitsu, T.;Yumitate, S.;Sato, K.;In, Y. and Wada, A. (2013): "Substituent Effect of Bis(pyridines)iodonium Complexes as Iodinating Reagents: Control of the Iodocyclization/Oxidation Process." *Chem. Eur. J.* **19** (16): 4992-4996.
- 134.-Li, N.;Lim, R. K. V.;Edwardraja, S. and Lin, Q. (2011): "Copper-Free Sonogashira Cross-Coupling for Functionalization of Alkyne-Encoded Proteins in Aqueous Medium and in Bacterial Cells." *J. Am. Chem. Soc.* **133** (39): 15316-15319.
- 135.-Zhang, L.-B.;Wang, D.-X.;Zhao, L. and Wang, M.-X. (2012): "Synthesis and Application of Enantioenriched Functionalized  $\alpha$ -Tetrasubstituted  $\alpha$ -Amino Acids from Biocatalytic Desymmetrization of Prochiral  $\alpha$ -Aminomalonamides." *J. Org. Chem.* **77** (13): 5584-5591.
- 136.-Sonogashira, K.;Tohda, Y. and Hagihara, N. (1975): "A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines." *Tetrahedron Lett.* **16** (50): 4467-4470.
- 137.-Kurti, L. and Czako, B. (2005): "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, 1st Edition." *Elsevier Academic Press*.
- 138.-Glaser, C. (1870): "Untersuchungen über einige Derivate der Zimmtsäure." *Justus Liebigs Ann. Chem.* **154** (2): 137-171.
- 139.-Glaser, C. (1869): "Beiträge zur Kenntniss des Acetenylbenzols." *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **2** (1): 422-424.
- 140.-Lopez-Deber, M. P.;Castedo, L. and Granja, J. R. (2001): "Synthesis of N-(3-arylpropyl)amino acid derivatives by sonogashira types of reaction in aqueous media." *Org. Lett.* **3** (18): 2823-2826.
- 141.-Crisp, G. T. and Robertson, T. A. (1992): "Palladium-catalyzed coupling of a propargylglycine derivative." *Tetrahedron* **48** (15): 3239-3250.
- 142.-Harkat, H.;Dembele, A. Y.;Weibel, J. M.;Blanc, A. and Pale, P. (2009): "Cyclization of alkynoic acids with gold catalysts: a surprising dichotomy between Au-I and Au-III." *Tetrahedron* **65** (9): 1871-1879.
- 143.-Canan Koch, S. S. and Chamberlin, A. R. (1995). Enantiomerically pure  $\gamma$ -butyrolactones in natural products synthesis. *Stud. Nat. Prod. Chem.* R. Atta ur, Elsevier. **Volume 16, Part J**: 687-725.

- 144.-Baer, H.;Holden, M. and Seegal, B. C. (1946): "The nature of the antibacterial agent from anemone pulsatilla." *J. Biol. Chem.* **162** (1): 65-68.
- 145.-Song, P. S.;Koka, P.;Prezelin, B. B. and Haxo, F. T. (1976): "Molecular topology of photosynthetic light-harvesting pigment complex, peridinin-chlorophyll- a- protein, from marine dinoflagellates." *Biochemistry* **15** (20): 4422-4427.
- 146.-Sofia, M. J.;Chakravarty, P. K. and Katzenellenbogen, J. A. (1983): "Synthesis of 5-membered Halo Enol Lactone analogs of Alpha-Amino-Acids. Potential Protease suicide substrates." *J. Org. Chem.* **48** (19): 3318-3325.
- 147.-Konaklieva, M. I. and Plotkin, B. J. (2005): "Lactones: Generic inhibitors of enzymes." *Mini. Rev. Med. Chem.* **5** (1): 73-95.
- 148.-Suga, H. and Smith, K. M. (2003): "Molecular mechanisms of bacterial quorum sensing as a new drug target." *Curr. Opin. Chem. Biol.* **7** (5): 586-591.
- 149.-Weibel, J. M.;Blanc, A. and Pale, P. (2008): "Ag-mediated reactions: Coupling and heterocyclization reactions." *Chem. Rev.* **108** (8): 3149-3173.
- 150.-Bruckner, R. (2001): "The synthesis of gamma-alkylidenebutenolides." *Curr. Org. Chem.* **5** (6): 679-718.
- 151.-Marchal, E.;Uriac, P.;Legouin, B.;Toupet, L. and van de Weghe, P. (2007): "Cycloisomerization of gamma- and delta- acetylenic acids catalyzed by gold(I) chloride." *Tetrahedron* **63** (40): 9979-9990.
- 152.-Tomas-Mendivil, E.;Toullec, P. Y.;Diez, J.;Conejero, S.;Michelet, V. and Cadierno, V. (2012): "Cycloisomerization versus Hydration Reactions in Aqueous Media: A Au(III)-NHC Catalyst That Makes the Difference." *Org. Lett.* **14** (10): 2520-2523.
- 153.-Tomas-Mendivil, E.;Toullec, P. Y.;Borge, J.;Conejero, S.;Michelet, V. and Cadierno, V. (2013): "Water-Soluble Gold(I) and Gold(III) Complexes with Sulfonated N-Heterocyclic Carbene Ligands: Synthesis, Characterization, and Application in the Catalytic Cycloisomerization of gamma-Alkynoic Acids into Enol-Lactones." *Acs Catalysis* **3** (12): 3086-3098.
- 154.-van Esseveldt, B. C. J.;Vervoort, P. W. H.;van Delft, F. L. and Rutjes, F. (2005): "Novel approach to 5-substituted proline derivatives using a silver-catalyzed cyclization as the key step." *J. Org. Chem.* **70** (5): 1791-1795.
- 155.-Kleinsasser, N. H.;Wallner, B. C.;Harréus, U. A.;Zwickenpflug, W. and Richter, E. (2003): "Genotoxic effects of myosmine in human lymphocytes and upper aerodigestive tract epithelial cells." *Toxicology* **192** (2-3): 171-177.
- 156.-Bacos, D.;Basselier, J. J.;Celerler, J. P.;Lange, C.;Marx, E.;Lhommet, G.;Escoubas, P.;Lemaire, M. and Clement, J. L. (1988): "Ant venom alkaloids from monomorium species : natural insecticides." *Tetrahedron Lett.* **29** (25): 3061-3064.

- 157.-Tsukamoto, D.;Shibano, M.;Okamoto, R. and Kusano, G. (2001): "Studies on the Constituents of Broussonetia Species VIII. Four New Pyrrolidine Alkaloids, Broussonetines R, S, T, and V and a New Pyrroline Alkaloid, Broussonetine U, from Broussonetia kazinoki SIEB." *Chem. Pharm. Bull.* **49** (4): 492-496.
- 158.-Rinehart, K. L.;Kobayashi, J.;Harbour, G. C.;Gilmore, J.;Mascal, M.;Holt, T. G.;Shield, L. S. and Lafargue, F. (1987): "Eudistomins A-Q, .beta.-carbolines from the antiviral Caribbean tunicate Eudistoma olivaceum." *J. Am. Chem. Soc.* **109** (11): 3378-3387.
- 159.-Rosser, R. M. and Faulkner, D. J. (1984): "Two steroidal alkaloids from a marine sponge, Plakina sp." *J. Org. Chem.* **49** (26): 5157-5160.
- 160.-Du, X. B.;Dai, Y. H.;Zhang, C. L.;Lu, S. L. and Liu, Z. G. (1982): "Studies on the Gelsemium alkaloids. The structure of gelsenicine." *Acta Chim. Sinica* **40** (12): 1137-1141.
- 161.-Thomas, A. (2010): "Functional Materials: From Hard to Soft Porous Frameworks." *Angew. Chem. Int. Ed.* **49** (45): 8328-8344.
- 162.-Malet-Sanz, L. and Susanne, F. (2012): "Continuous Flow Synthesis. A Pharma Perspective." *J. Med. Chem.* **55** (9): 4062-4098.
- 163.-Robacker, D. C.;Demilo, A. B. and Voaden, D. J. (1997): "Mexican Fruit Fly Attractants: Effects of 1-Pyrroline and Other Amines on Attractiveness of a Mixture of Ammonia, Methylamine, and Putrescine." *J. Chem. Ecol.* **23** (5): 1263-1280.
- 164.-Adams, A. and De Kimpe, N. (2006): "Chemistry of 2-acetyl-1-pyrroline, 6-acetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine, 2-acetyl-2-thiazoline, and 5-acetyl-2,3-dihydro-4H-thiazine: Extraordinary Maillard flavor compounds." *Chem. Rev.* **106** (6): 2299-2319.
- 165.-Shibano, M.;Tsukamoto, D.;Masuda, A.;Tanaka, Y. and Kusano, G. (2001): "Two New Pyrrolidine Alkaloids, Radicamines A and B, as Inhibitors of  $\alpha$ -Glucosidase from Lobelia chinensis LOUR." *Chem. Pharm. Bull.* **49** (10): 1362-1365.
- 166.-Tyroller, S.;Zwickenpflug, W. and Richter, E. (2002): "New sources of dietary myosmine uptake from cereals, fruits, vegetables, and milk." *J. Agric. Food. Chem.* **50** (17): 4909-4915.
- 167.-Dragan, U.;Stephan, S.;Jean-Daniel, E.;Pascal, B. and Hugues, G. (2004): "LNP 906, the first high-affinity photoaffinity ligand selective for I1 imidazoline receptors." *Br. J. Pharmacol.* **142** (3): 609-617.
- 168.-Schann, S.;Bruban, V.;Pompermayer, K.;Feldman, J.;Pfeiffer, B.;Renard, P.;Scalbert, E.;Bousquet, P. and Ehrhardt, J. D. (2001): "Synthesis and biological evaluation of pyrrolinic isosteres of rilmenidine. Discovery of cis-/trans-dicyclopropylmethyl-(4,5-dimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl) -amine

(LNP 509), an I-1 imidazoline receptor selective ligand with hypotensive activity." *J. Med. Chem.* **44** (10): 1588-1593.

169.-Behr, J.-B.;Pearson, M. S. M.;Bello, C.;Vogel, P. and Plantier-Royon, R. (2008): "Synthesis and I-fucosidase inhibitory potency of a cyclic sugar imine and its pyrrolidine analogue." *Tetrahedron: Asymmetry* **19** (15): 1829-1832.

170.-Dannhardt, G. and Kiefer, W. (2001): "1-Pyrrolines (3,4-Dihydro-2H-pyrroles) as a Template for New Drugs." *Arch. Pharm.* **334** (6): 183-188.

171.-Burgemeister, T.;Dannhardt, G.;Mach-Bindl, M. and Nöth, H. (1988): "Carbapenem und Carbacephem: Reaktion von Cycloimininen mit N-[1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinyl]-glycin-K-salz (Dane-Salz)." *Arch. Pharm.* **321** (6): 349-351.

172.-Laufer, S. A.;Augustin, J.;Dannhardt, G. and Kiefer, W. (1994): "(6,7-Diaryldihydropyrrolizin-5-yl)acetic Acids, a Novel Class of Potent Dual Inhibitors of Both Cyclooxygenase and 5-Lipoxygenase." *J. Med. Chem.* **37** (12): 1894-1897.

173.-Scott, K. R.;Rankin, G. O.;Stables, J. P.;Alexander, M. S.;Edafiogho, I. O.;Farrar, V. A.;Kolen, K. R.;Moore, J. A.;Sims, L. D. and Tonnu, A. D. (1995): "Synthesis and Anticonvulsant Activity of Enaminones. 3. Investigations on 4'-, 3'-, and 2'-Substituted and Polysubstituted Anilino Compounds, Sodium Channel Binding Studies, and Toxicity Evaluations<sup>1,2</sup>." *J. Med. Chem.* **38** (20): 4033-4043.

174.-Dannhardt, G. and Bauer, A. (1996): "Pyrrolidino enaminones structural related to gyrase inhibitors: synthesis, cyclization and pharmacological activity." *Pharmazie* **51** (11): 805-810.

175.-Dannhardt, G.;Bauer, A. and Nowe, U. (1997): "Non-steroidal anti-inflammatory agents, Part 24. Pyrrolidino enaminones as models to mimic arachidonic acid." *Arch Pharm (Weinheim)* **330** (3): 74-82.

176.-Fukuda, Y.;Utimoto, K. and Nozaki, H. (1987): "Preparation of 2,3,4,5-Tetrahydropyridines from 5-alkynylamines under the catalytic action of Au(III)." *Heterocycles* **25**: 297-300.

177.-Fukuda, Y. and Utimoto, K. (1991): "Preparation of 2,3,4,5-Tetrahydropyridines from 5-Alkynylamines under the catalytic action of Gold(III) Salts." *Synthesis-Stuttgart* (11): 975-978.

178.-van Esseveldt, B. C. J.;van Delft, F. L.;de Gelder, R. and Rutjes, F. (2003): "Palladium-catalyzed synthesis of novel optically active tryptophan analogues." *Org. Lett.* **5** (10): 1717-1720.

179.-Yasuno, T.;Ohe, T.;Takahashi, K.;Nakamura, S. and Mashino, T. (2015): "The human immunodeficiency virus-reverse transcriptase inhibition activity of novel pyridine/pyridinium-type fullerene derivatives." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **25** (16): 3226-3229.



- 180.-Zotova, M. A.;Vasil'eva, T. P. and Osipov, S. N. (2013): "Intramolecular cyclization of acetylene-containing alpha-amino carboxylates and alpha-amino phosphonates: synthesis of alpha-CF<sub>3</sub>-substituted dehydroprolines and their P-analogs." *Russ. Chem. Bull.* **62** (3): 792-796.
- 181.-Gouault, N.;Le Roch, M.;Cornee, C.;David, M. and Uriac, P. (2009): "Synthesis of Substituted Pyrrolin-4-ones from Amino Acids in Mild Conditions via a Gold-Catalyzed Approach." *J. Org. Chem.* **74** (15): 5614-5617.
- 182.-Verniest, G. and Padwa, A. (2008): "Gold- and silver-mediated cycloisomerizations of N-propargylamides." *Org. Lett.* **10** (19): 4379-4382.
- 183.-Istrate, F. M. and Gagosz, F. (2007): "Synthesis of functionalized pyrroles via Gold(I)-catalyzed aza-claisen-type rearrangement." *Org. Lett.* **9** (16): 3181-3184.
- 184.-Shu, C.;Liu, M. Q.;Wang, S. S.;Li, L. and Ye, L. W. (2013): "Gold-Catalyzed Oxidative Cyclization of Chiral Homopropargyl Amides: Synthesis of Enantioenriched gamma-Lactams." *J. Org. Chem.* **78** (7): 3292-3299.
- 185.-Eili, K.;David, L. S. and Ramanan, L. (2007): "Hospitalizations and Deaths Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 1999–2005." *Emerg. Infect. Dis.* **13** (12): 1840.
- 186.-Klevens, R.;Morrison, M. A.;Nadle, J. and et al. (2007): "Invasive methicillin-resistant *staphylococcus aureus* infections in the united states." *JAMA* **298** (15): 1763-1771.
- 187.-Klevens, R. M.;Edwards, J. R.;Tenover, F. C.;McDonald, L. C.;Horan, T.;Gaynes, R. and System, N. N. I. S. (2006): "Changes in the Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Intensive Care Units in US Hospitals, 1992–2003." *Clin. Infect. Dis.* **42** (3): 389-391.
- 188.-Kallen, A. J.;Mu, Y.;Bulens, S. and et al. (2010): "Health care–associated invasive mrsa infections, 2005-2008." *JAMA* **304** (6): 641-647.
- 189.-Burton, D. C.;Edwards, J. R.;Horan, T. C.;Jernigan, J. A. and Fridkin, S. K. (2009): "Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* central line–associated bloodstream infections in us intensive care units, 1997-2007." *JAMA* **301** (7): 727-736.
- 190.-Overbye, K. M. and Barrett, J. F. (2005): "Antibiotics: Where did we go wrong?" *Drug Discovery Today* **10** (1): 45-52.
- 191.-French, G. L. (2006): "Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections—the potential role of daptomycin." *J. Antimicrob. Chemother.* **58** (6): 1107-1117.
- 192.-Kaka, A. S.;Rueda, A. M.;Shelburne, S. A.;Hulten, K.;Hamill, R. J. and Musher, D. M. (2006): "Bactericidal activity of orally available agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." *J. Antimicrob. Chemother.* **58** (3): 680-683.

- 193.-Appelbaum, P. C. (2006): "The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*." *Clin. Microbiol. Infect.* **12**: 16-23.
- 194.-Tsiodras, S.;Gold, H. S.;Sakoulas, G.;Eliopoulos, G. M.;Wennersten, C.;Venkataraman, L.;Moellering Jr, R. C. and Ferraro, M. J. (2001): "Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*." *The Lancet* **358** (9277): 207-208.
- 195.-Prystowsky, J.;Siddiqui, F.;Chosay, J.;Shinabarger, D. L.;Millichap, J.;Peterson, L. R. and Noskin, G. A. (2001): "Resistance to Linezolid: Characterization of Mutations in rRNA and Comparison of Their Occurrences in Vancomycin-Resistant Enterococci." *Antimicrob. Agents Chemother.* **45** (7): 2154-2156.
- 196.-Silverman, J. A.;Oliver, N.;Andrew, T. and Li, T. (2001): "Resistance Studies with Daptomycin." *Antimicrob. Agents Chemother.* **45** (6): 1799-1802.
- 197.-Talbot, G. H.;Bradley, J.;Edwards, J. E.;Gilbert, D.;Scheld, M. and Bartlett, J. G. (2006): "Bad Bugs Need Drugs: An Update on the Development Pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America." *Clin. Infect. Dis.* **42** (5): 657-668.
- 198.-Molla, A.;Vasavanonda, S.;Kumar, G.;Sham, H. L.;Johnson, M.;Grabowski, B.;Denissen, J. F.;Kohlbrenner, W.;Plattner, J. J.;Leonard, J. M.;Norbeck, D. W. and Kempf, D. J. (1998): "Human Serum Attenuates the Activity of Protease Inhibitors toward Wild-Type and Mutant Human Immunodeficiency Virus." *Virology* **250** (2): 255-262.
- 199.-Velaparthi, U.;Wittman, M.;Liu, P.;Carboni, J. M.;Lee, F. Y.;Attar, R.;Balimane, P.;Clarke, W.;Sinz, M. W.;Hurlburt, W.;Patel, K.;Discenza, L.;Kim, S.;Gottardis, M.;Greer, A.;Li, A.;Saulnier, M.;Yang, Z.;Zimmermann, K.;Trainor, G. and Vyas, D. (2008): "Discovery and Evaluation of 4-(2-(4-chloro-1H-pyrazol-1-yl)ethylamino)-3-(6-(1-(3-fluoropropyl)piperidin-4-yl)-4-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridin-2(1H)-one (BMS-695735), an Orally Efficacious Inhibitor of Insulin-like Growth Factor-1 Receptor Kinase with Broad Spectrum in Vivo Antitumor Activity." *J. Med. Chem.* **51** (19): 5897-5900.
- 200.-McKerrecher, D.;Allen, J. V.;Caulkett, P. W. R.;Donald, C. S.;Fenwick, M. L.;Grange, E.;Johnson, K. M.;Johnstone, C.;Jones, C. D.;Pike, K. G.;Rayner, J. W. and Walker, R. P. (2006): "Design of a potent, soluble glucokinase activator with excellent in vivo efficacy." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16** (10): 2705-2709.
- 201.-Leach, A. G.;Jones, H. D.;Cosgrove, D. A.;Kenny, P. W.;Ruston, L.;MacFaul, P.;Wood, J. M.;Colclough, N. and Law, B. (2006): "Matched Molecular Pairs as a Guide in the Optimization of Pharmaceutical Properties; a Study of Aqueous Solubility, Plasma Protein Binding and Oral Exposure." *J. Med. Chem.* **49** (23): 6672-6682.
- 202.-Boros, E. E.;Edwards, C. E.;Foster, S. A.;Fuji, M.;Fujiwara, T.;Garvey, E. P.;Golden, P. L.;Hazen, R. J.;Jeffrey, J. L.;Johns, B. A.;Kawasuji, T.;Kiyama,



- R.;Koble, C. S.;Kurose, N.;Miller, W. H.;Mote, A. L.;Murai, H.;Sato, A.;Thompson, J. B.;Woodward, M. C. and Yoshinaga, T. (2009): "Synthesis and Antiviral Activity of 7-Benzyl-4-hydroxy-1,5-naphthyridin-2(1H)-one HIV Integrase Inhibitors." *J. Med. Chem.* **52** (9): 2754-2761.
- 203.-Voskuhl, J.;Waller, M.;Bandaru, S.;Tkachenko, B. A.;Fregonese, C.;Wibbeling, B.;Schreiner, P. R. and Ravoo, B. J. (2012): "Nanodiamonds in sugar rings: an experimental and theoretical investigation of cyclodextrin-nanodiamond inclusion complexes." *Org. Biomol. Chem.* **10** (23): 4524-4530.
- 204.-Martinage, O.;Le Clainche, L.;Czarny, B. and Dugave, C. (2012): "Synthesis and biological evaluation of a new triazole-oxotechnetium complex." *Org. Biomol. Chem.* **10** (32): 6484-6490.
- 205.-Bonger, K. M.;van den Berg, R. J. B. H. N.;Knijnenburg, A. D.;Heitman, L. H.;Ijzerman, A. P.;Oosterom, J.;Timmers, C. M.;Overkleeft, H. S. and van der Marel, G. A. (2008): "Synthesis and evaluation of homodimeric GnRHR antagonists having a rigid bis-propargylated benzene core." *Biorg. Med. Chem.* **16** (7): 3744-3758.
- 206.-Gil, C. and Brase, S. (2009): "Solid-Phase Synthesis of Biologically Active Benzoannulated Nitrogen Heterocycles: An Update." *J. Comb. Chem.* **11** (2): 175-197.
- 207.-Dolle, R. E.;Le Bourdonnec, B.;Goodman, A. J.;Morales, G. A.;Thomas, C. J. and Zhang, W. (2009): "Comprehensive Survey of Chemical Libraries for Drug Discovery and Chemical Biology: 2008." *J. Comb. Chem.* **11**: 739–790.
- 208.-Dörwald, F. Z., Ed. (2002). Organic Synthesis on Solid Phase, 2nd ed. . Weinheim, Germany, Wiley-VCH:.
- 209.-Beller M.; Bolm, C., Ed. (2004). Transition Metals for Organic Synthesis, Vol. 1, 2da. Ed. Weinheim, Wiley–VCH.
- 210.-Guillier, F.;Orain, D. and Bradley, M. (2000): "Linkers and Cleavage Strategies in Solid-Phase Organic Synthesis and Combinatorial Chemistry." *Chem. Rev.* **100** (6): 2091-2158.
- 211.-Wang, S.-S. (1975): "Solid-phase synthesis of protected peptide hydrazides. Preparation and application of hydroxymethyl resin and 3-(p-benzyloxyphenyl)-1,1-dimethylpropyloxycarbonylhydrazide resin." *J. Org. Chem.* **40** (9): 1235-1239.
- 212.-Hashmi, A. S. K. (2014): "Dual Gold Catalysis." *Acc. Chem. Res.* **47** (3): 864-876.
- 213.-La-Venia, A.;Testero, S. A.;Mischne, M. P. and Mata, E. G. (2012): "Gold catalysis on immobilized substrates: a heteroannulation approach to the solid-supported synthesis of indoles." *Org. Biomol. Chem.* **10** (13): 2514-2517.

- 214.-Leikoski, T.;Kallonen, S. and Yli-Kauhaluoma, J. (2010): "The Sonogashira Coupling of Polymer-Supported Propargylamine with Aryl Iodides." *Helv. Chim. Acta* **93** (1): 39-47.
- 215.-Lemhadri, M.;Doucet, H. and Santelli, M. (2005): "Alkynylation of Aryl Bromides with Propargylamines Catalyzed by a Palladium-Tetraphosphine Complex." *Synthesis* **2005** (08): 1359-1367.
- 216.-Erdélyi, M. and Gogoll, A. (2003): "Rapid Microwave Promoted Sonogashira Coupling Reactions on Solid Phase." *J. Org. Chem.* **68** (16): 6431-6434.
- 217.-Nakamura, H.;Onagi, S. and Kamakura, T. (2005): "Synthesis of Heterocyclic Allenes via Palladium-Catalyzed Hydride-Transfer Reaction of Propargylic Amines." *J. Org. Chem.* **70** (6): 2357-2360.
- 218.-Kusakabe, T.;Kawaguchi, K.;Kawamura, M.;Niimura, N.;Shen, R.;Takayama, H. and Kato, K. (2012): "Cyclization-Carbonylation-Cyclization Coupling Reaction of Propargyl Ureas with Palladium(II)-Bisoxazoline Catalyst." *Molecules* **17** (8): 9220.
- 219.-Cao, J. and Huang, X. (2010): "Solid-Phase Synthesis of Bis-Heterocyclic Compounds with Skeletal Diversity from Resin-Bound 3-Propargylamino-2-seleno-ester." *J. Comb. Chem.* **12** (1): 1-4.
- 220.-Fukuyama, T.;Jow, C.-K. and Cheung, M. (1995): "2- and 4-Nitrobenzenesulfonamides: Exceptionally versatile means for preparation of secondary amines and protection of amines." *Tetrahedron Lett.* **36** (36): 6373-6374.
- 221.-Henry, J. R.;Marcin, L. R.;McIntosh, M. C.;Scola, P. M.;Davis Harris Jr, G. and Weinreb, S. M. (1989): "Mitsunobu reactions of n-alkyl and n-acyl sulfonamides-an efficient route to protected amines." *Tetrahedron Lett.* **30** (42): 5709-5712.
- 222.-Tetsuto, T.;Junko, O.;Yoshiko, Y. and Shô, I. (1994): "N,N,N',N'-Tetramethylazodicarboxamide (TMAD), A New Versatile Reagent for Mitsunobu Reaction. Its Application to Synthesis of Secondary Amines." *Chem. Lett.* **23** (3): 539-542.
- 223.-Fletcher, S. (2015): "The Mitsunobu reaction in the 21st century." *Org. Chem. Front.* **2** (6): 739-752.
- 224.-Mitsunobu, O. (1981): "The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products." *Synthesis* **1981** (01): 1-28.
- 225.-Mitsunobu, O.;Yamada, M. and Mukaiyama, T. (1967): "Preparation of Esters of Phosphoric Acid by the Reaction of Trivalent Phosphorus Compounds with Diethyl Azodicarboxylate in the Presence of Alcohols." *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **40** (4): 935-939.

- 226.-Fitzjarrald, V. P. and Pongdee, R. (2007): "A convenient procedure for the esterification of benzoic acids with phenols: a new application for the Mitsunobu reaction." *Tetrahedron Lett.* **48** (20): 3553-3557.
- 227.-Guanti, G.;Banfi, L.;Basso, A.;Bevilacqua, E.;Bondanza, L. and Riva, R. (2004): "Efficient chemoenzymatic enantioselective synthesis of diacylglycerols (DAG)." *Tetrahedron: Asymmetry* **15** (18): 2889-2892.
- 228.-Shi, Y.-J.;Hughes, D. L. and McNamara, J. M. (2003): "Stereospecific synthesis of chiral tertiary alkyl-aryl ethers via Mitsunobu reaction with complete inversion of configuration." *Tetrahedron Lett.* **44** (18): 3609-3611.
- 229.-Swamy, K. C. K.;Kumar, N. N. B.;Balaraman, E. and Kumar, K. V. P. P. (2009): "Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications." *Chem. Rev.* **109** (6): 2551-2651.
- 230.-Gimeno, A.;Cuenca, A. B.;Medio-Simon, M. and Asensio, G. (2014): "Gold(I)- Catalyzed Reactions of 1-(ortho-Alkynylaryl)ureas: Highly Selective Heterocyclization and Synthesis of Mixed N,O-Acetals." *Adv. Synth. Catal.* **356** (1): 229-236.
- 231.-Ye, D. J.;Wang, J. F.;Zhang, X.;Zhou, Y.;Ding, X.;Feng, E. G.;Sun, H. F.;Liu, G. N.;Jiang, H. L. and Liu, H. (2009): "Gold-catalyzed intramolecular hydroamination of terminal alkynes in aqueous media: efficient and regioselective synthesis of indole-1-carboxamides." *Green Chem.* **11** (8): 1201-1208.
- 232.-Peshkov, V. A.;Pereshivko, O. P.;Sharma, S.;Meganathan, T.;Parmar, V. S.;Ermolat'ev, D. S. and Van der Eycken, E. V. (2011): "Tetrasubstituted 2-Imidazolones via Ag(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Propargylic Ureas." *J. Org. Chem.* **76** (14): 5867-5872.
- 233.-Campbell, M. J. and Toste, F. D. (2011): "Enantioselective synthesis of cyclic carbamimidates via a three-component reaction of imines, terminal alkynes, and p-toluenesulfonylisocyanate using a monophosphine gold(I) catalyst." *Chem. Sci.* **2** (7): 1369-1378.
- 234.-Pereshivko, O. P.;Peshkov, V. A.;Jacobs, J.;Van Meervelt, L. and Van der Eycken, E. V. (2013): "Cationic Gold- and Silver-Catalyzed Cycloisomerizations of Propargylic Ureas: A Selective Entry to Oxazolidin-2-imines and Imidazolidin-2-ones." *Adv. Synth. Catal.* **355** (4): 781-789.
- 235.-Pereshivko, O. P.;Peshkov, V. A.;Peshkov, A. A.;Jacobs, J.;Van Meervelt, L. and Van der Eycken, E. V. (2014): "Unexpected regio- and chemoselectivity of cationic gold-catalyzed cycloisomerizations of propargylureas: access to tetrasubstituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones." *Org. Biomol. Chem.* **12** (11): 1741-1750.
- 236.-Ranjan, A.;Yerande, R.;Wakchaure, P. B.;Yerande, S. G. and Dethe, D. H. (2014): "Base-Mediated Hydroamination of Propargylamine: A Regioselective Intramolecular 5-exo-dig Cycloisomerization en Route to Imidazole-2-thione." *Org. Lett.* **16** (21): 5788-5791.

- 237.-Robert, J. M. H.;Sabourin, C.;Alvarez, N.;Robert-Piessard, S.;Le Baut, G. and Le Pape, P. (2003): "Synthesis and antileishmanil activity of new imidazolidin-2-one derivatives." *Eur. J. Med. Chem.* **38** (7-8): 711-718.
- 238.-Bronson, J. J.;DenBleyker, K. L.;Falk, P. J.;Mate, R. A.;Ho, H. T.;Pucci, M. J. and Snyder, L. B. (2003): "Discovery of the first antibacterial small molecule inhibitors of MurB." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13** (5): 873-875.
- 239.-Chang, C. S.;Lin, Y. T.;Shih, S. R.;Lee, C. C.;Lee, Y. C.;Tai, C. L.;Tseng, S. N. and Chern, J. H. (2005): "Design, synthesis, and antipicornavirus activity of 1- 5-(4-arylphenoxy)alkyl -3-pyridin-4-ylimidazolidin-2-one derivatives." *J. Med. Chem.* **48** (10): 3522-3535.
- 240.-Carling, R. W.;Moore, K. W.;Moyes, C. R.;Jones, E. A.;Bonner, K.;Emms, F.;Marwood, R.;Patel, S.;Fletcher, A. E.;Beer, M.;Sohal, B.;Pike, A. and Leeson, P. D. (1999): "1-(3-cyanobenzylpiperidin-4-yl)-5-methyl-4-phenyl-1,3-dihydroimidazol-2- one: A selective high-affinity antagonist for the human dopamine D-4 receptor with excellent selectivity over ion channels." *J. Med. Chem.* **42** (14): 2706-2715.
- 241.-Matsumoto, M.;Hidaka, K.;Tada, S.;Tasaki, Y. and Yamaguchi, T. (1995): "Full-length cDNA cloning and distribution of human dopamine D4 receptor." *Mol. Brain Res.* **29** (1): 157-162.
- 242.-Blass, B. E.;Fensome, A.;Trybulski, E.;Magolda, R.;Gardell, S. J.;Liu, K.;Samuel, M.;Feingold, I.;Huselton, C.;Jackson, C. M.;Djandjighian, L.;Ho, D.;Hennan, J. and Janusz, J. M. (2009): "Selective Kv1.5 Blockers: Development of (R)-1-(Methylsulfonylamino)-3- 2-(4-methoxyphenyl)ethyl -4-(4-methoxyphe nyl)-2-imidazolidinone (KVI-020/WYE-160020) as a Potential Treatment for Atrial Arrhythmia." *J. Med. Chem.* **52** (21): 6531-6534.
- 243.-Xue, N.;Yang, X. C.;Wu, R.;Chen, J.;He, Q. J.;Yang, B.;Lu, X. Y. and Hu, Y. Z. (2008): "Synthesis and biological evaluation of imidazol-2-one derivatives as potential antitumor agents." *Biorg. Med. Chem.* **16** (5): 2550-2557.
- 244.-Sharma, V. K.;Lee, K. C.;Joo, C.;Sharma, N. and Jung, S. H. (2011): "Importance of Imidazolidinone Motif in 4-Phenyl-N-arylsulfonylimidazolidinone for their Anticancer Activity." *Bull. Korean Chem. Soc.* **32** (8): 3009-3016.
- 245.-Abdel-Aziz, A. A. M.;El-Azab, A. S.;El-Subbagh, H. I.;Al-Obaid, A. M.;Alanazi, A. M. and Al-Omar, M. A. (2012): "Design, synthesis, single-crystal and preliminary antitumor activity of novel arenesulfonylimidazolidin-2-ones." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22** (5): 2008-2014.
- 246 -Armarego, W. F. L. y Perrin, D. D. (2000) "Purification of Laboratory Chemicals", 4° Ed., Butterwoth-Heinemann, Oxford.

247- Para la síntesis de hidantoínas en fase sólida, ver:

a.-DeWitt, S. H.;Kiely, J. S.;Stankovic, C. J.;Schroeder, M. C.;Cody, D. M. and Pavia, M. R. (1993): ""Diversomers": an approach to nonpeptide, nonoligomeric chemical diversity." *Proc. Natl. Acad. Sci.* **90** (15): 6909-6913.

b.-Dressman, B. A.;Spangle, L. A. and Kaldor, S. W. (1996): "Solid phase synthesis of hydantoins using a carbamate linker and a novel cyclization / cleavage step." *Tetrahedron Lett.* **37** (7): 937-940.

c.-Gerona-Navarro, G.;González-Muñiz, R.;Fernández-Carvajal, A.;González-Ros, J. M.;Ferrer-Montiel, A.;Carreño, C.;Albericio, F. and Royo, M. (2011): "Solid-Phase Synthesis of a Library of Amphipatic Hydantoins. Discovery of New Hits for TRPV1 Blockade." *ACS. Comb. Sci.* **13** (5): 458-465.